Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. med. Victor Probst

# Untersuchungen über die Auswirkung der Applikation von L-DOPA auf das Verhalten der Gonadotropine FSH und LH in Hypophyse und Plasma

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Friedrich Kümmel
aus Heiningen

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0053

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. med. Victor Probst

# Untersuchungen über die Auswirkung der Applikation von L-DOPA auf das Verhalten der Gonadotropine FSH und LH in Hypophyse und Plasma

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Friedrich Kümmel
aus Heiningen

1974

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. E. Körber |
| 1. Berichterstatter: | Privatdozent Dr. S. Heller |
| | Professor Dr. V. Probst |
| 2. Berichterstatter: | Privatdozent Dr. K. Hayduk |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

# INHALTSVERZEICHNIS


Seite

Abkürzungen

A) ALLGEMEINER TEIL ..... 1

I. Historische Vorbemerkungen ..... 1

II. Das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System und seine Bedeutung für die Regulation der weiblichen Gonadenfunktion ..... 2

1. Überblick ..... 2

2. Allgemeine Darstellung der Regelkreise ..... 2

2.1 Rezeptoren ..... 4

2.2 Prinzipien der Informationsübermittlung innerhalb des Hypothalamus und zwischen Hypothalamus und Hypophyse ..... 5

3. Wechselseitige Beeinflussung von Sexualsteroid-spiegel im Blut und Aktivität des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems am Beispiel der Darstellung des weiblichen Zyklus ..... 8

B) ZUR TESTSUBSTANZ: L-DOPA ..... 11

I. Biosynthese und Metabolismus ..... 11

II. Dopamin als neurohumoraler Transmitter ..... 14

C) FRAGESTELLUNG ..... 16

D) MATERIAL UND METHODIK ..... 17

I. Versuchstiere ..... 17

II. Standardsubstanzen ..... 17

III. Nachweis der Gonadotropin-Releasing-Aktivität ..... 17

IV. Aufarbeitung der Hypophysen ..... 18

V. FSH-Nachweis ..... 18

VI. LH-Nachweis ..... 19

Seite

E) ERGEBNISSE ..... 21

F) DISKUSSION ..... 34

I. Die Wirkung von L-DOPA auf die FSH-Freisetzung ..... 34

II. Die Wirkung von L-DOPA auf die LH-Freisetzung ..... 39

G) ZUSAMMENFASSUNG ..... 43

H) LITERATURVERZEICHNIS ..... 45

## Abkürzungen

An Abkürzungen werden im folgenden verwendet werden:

| | |
|---|---|
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| HHL | Hypophysenhinterlappen |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| LH | Luteinisierungshormon |
| LTH | Luteotropes Hormon, Prolactin |
| RF | Releasing factor |
| FRF | Releasing factor für das Follikelstimulierende Hormon |
| LRF | Releasing factor für das Luteinisierungshormon |
| IF | Inhibiting factor |
| PIF | Inhibiting factor für Prolactin |

# A) ALLGEMEINER TEIL

## I. Historische Vorbemerkungen

Die Erkennung der zentralen Rolle von Hypothalamus und Hypophyse für die Steuerung der Gonaden soll in ihrer geschichtlichen Entwicklung kurz skizziert werden:

1905 beobachtete FICHERA eine Gewichts- und Volumenzunahme der Hypophyse nach der Kastration.
1910 stellten ASCHNER und CUSHING nach Hypophysektomie und 1916 ASCHNER nach Kompression des basalen Zwischenhirns eine Atrophie der Gonaden fest. Das Portalgefäßsystem wurde bereits 1931 von POPA und FIELDING entdeckt, in seiner Bedeutung jedoch erst 1952 von SPANNER erkannt. Dagegen wurde die Intaktheit des Hypophysenstiels als eine "conditio sine qua non" für die Funktion des HVL schon 1937 von HARRIS, WESTMANN und JACOBSOHN aufgeklärt; sie konnten durch Durchtrennung des Hypophysenstiels und Einlegen von Silberpapier eine Atrophie der Gonaden erzeugen.

## II. Das Zwischenhirn-Hypophysen-System und seine Bedeutung für die Regulation der weiblichen Gonadenfunktion

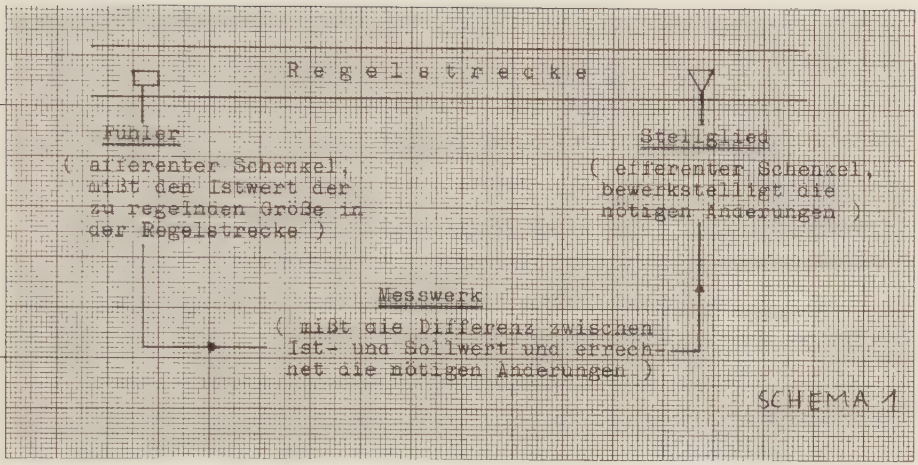
### 1. Überblick:

Die Aufgabe des Hypothalamus-HVL-Systems ist es unter anderem, den regelrechten Ablauf des weiblichen Zyklus zu gewährleisten, d.h., durch eine dem jeweiligen Funktionszustand des weiblichen Endokriniums und des Ovars angepaßte Abgabe von sogenannten Gonadotropinen die Hormonproduktion des Ovars zu beeinflussen und die Ovulation herbeizuführen. Die vegetative und generative Ovarialfunktion unterliegen demnach einem Zusammenspiel der Gonadotropine, deren Abgabe aus dem HVL wiederum vermittels spezieller Stoffe aus dem Hypothalamus, den sogenannten Releasing Faktoren, gesteuert wird.

- FSH fördert das Follikelwachstum, jedoch nicht bis zur Sprungreife; es hat für sich allein keine inkretorische Wirkung.
- LH stimuliert die Thekazellen und interstitiellen Zellen, fördert also die Östrogenproduktion.
- FSH und LH gemeinsam bewirken das Follikelwachstum bis zur Sprungreife, die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum.
- LTH hat eine stimulierende Wirkung auf den Gelbkörper, fördert also die Progesteronbildung (BLOBEL u. SCHLUMBERGER 1967).

### 2. Allgemeine Darstellung der Regelkreise:

Unter Regelung versteht man im allgemeinen eine bestimmte Einwirkung auf natürliche oder technische Vorgänge, die deren möglichst ungestörten Ablauf gewährleisten soll. Funktionelles Substrat dieser Regelung ist der sogenannte Regelkreis. Dieser besteht aus dem Regler und der Regelstrecke. Der Regler seinerseits besteht wiederum aus drei Teilen, nämlich dem Fühler, dem Meßwerk und dem Stellglied.




Grundsätzlich unterscheiden wir mit KEIDEL (1970) zwei Arten von Reglern:

- Halteregler, die den Sollwert in der Regelstrecke konstant halten
- Programmregler, die die Regelgröße nach einem ihnen vorgegebenen Programm verändern. Der zyklische Ablauf der weiblichen Geschlechtsfunktionen setzt einen Programmregler voraus, der diesen Zyklus gewährleistet.

Betrachtet man nun die weibliche Gonadenfunktion als Regelkreis, so fungiert überwiegend der Hypothalamus als Regler, als wichtigste Regelgröße ist die Plasmakonzentration der Sexualsteroide anzusehen. Demnach enthält der Hypothalamus gleichzeitig die letzte Strecke des afferenten und die erste Strecke des efferenten Schenkels. Es müssen folglich Rezeptoren, Syntheseorgane, eventuell Speicherungsorte sowie die Möglichkeit eines Informationsflusses vorhanden sein. Im Folgenden sollen nun Lokalisation und Funktionsweise dieser Strukturen kurz dargestellt werden.

2.1. Rezeptoren:

Wie nachfolgend näher ausgeführt wird, besitzt der Hypothalamus bezüglich der weiblichen Zyklusregulation zwei Arten von Rezeptoren, und zwar einmal sexualsteroidsensible Rezeptoren zur Erfassung des Funktionszustandes des Ovars und zum anderen gonadotropinsensible Rezeptoren zur Kontrolle des HVL.

a) langer Feedbackmechanismus (Erfassung des Funktionszustandes des Ovars): Zur Aufklärung und Lokalisation dieser (östrogensensiblen) Rezeptoren implantierten MARTINI et al. (1968, 1969) kleinste Östrogenmengen in verschiedene Teile des Gehirns. Signifikante Wirkungen waren nur bei Implantation in die Eminentia mediana festzustellen. Diese Rezeptoren müssen also dort lokalisiert sein.
   - bei erwachsenen Tieren resultierte eine Abnahme von Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine FSH und LH.
   - bei infantilen Tieren ergab sich eine Pubertas praecox mit erhöhtem LH-Spiegel im Plasma. RAMIREZ und SAWYER hatten 1965 eine beschleunigte Entwicklung der Pubertät nach Allgemeinapplikation von Östrogenen gefunden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß der Hypothalamus infantiler Tiere vielleicht eher zum positiven Feedback neigen könnte. Zum anderen wäre ein Schwelleneffekt im Sinne des Hohlweg-Effektes zu diskutieren, dergestalt daß niedrige Dosen Östrogen stimulieren, hohe Dosen inhibieren. Dies würde auch durch Ergebnisse von EVERETT und QUINN (1966) unterstützt, wonach Kurzzeitbehandlung mit Östrogenen stimulierend, Langzeitbehandlung jedoch inhibierend auf die Gonadotropinausschüttung wirkt.

b) kurzer Feedbackmechanismus (Erfassung des Funktionszustandes der Hypophyse): Ergebnisse von DAVID et al. (1966) zeigten, daß in der Eminentia mediana auch Rezeptoren für LH vorhanden sein müssen. Implantation von LH in die Eminentia mediana hatte nämlich eine LH-Verminderung im HVL und im Plasma zur Folge. An anderen Stellen waren LH-Implantate wirkungslos. Die Implantation von FSH hatte überhaupt keinen hemmenden Effekt (MARTINI et al. 1968, 1969).

2.2. Prinzipien der Informationsübermittlung zwischen Hypothalamus und Hypophyse und innerhalb des Hypothalamus:

a) Die Aufklärung des Informationsflusses vom Hypothalamus zum HVL geschah vor allem anhand ektopischer Hypophysentransplantate. So stellten NIKITOWITCH-WINER u. EVERETT 1958 nach Reimplantation der Hypophyse in die Sella turcica fest, daß sich ein regelmäßiger Zyklus innerhalb einer Zeitspanne wiedereinstellte, in der Nervenfasern noch nicht regeneriert sein konnten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen HALASZ et al. (1962), die durch Hypophysentransplantation in den Hypothalamus keinen Funktionsausfall erzeugten, obwohl die Hypophyse von ihrer Gefäß- und Nervenversorgung vollständig abgetrennt war. Beide Gruppen kamen deshalb zu der Überzeugung, daß es sich um einen neurohumoralen Übertragungsmechanismus handeln müsse.

b) SPANNER beschrieb 1952 in seiner Abhandlung über den Portalkreislauf ein System aus Drosselvorrichtungen, arteriovenösen Anastomosen und muskulären Gefäßscheiden, das durch die Erzeugung künstlicher Druckgradienten unterschiedliche Strömungsrichtungen erlaubt. Diese Ergebnisse stellten das morphologische Substrat des kleinen Feedbackmechanismus dar (s.o.).

Das wirksame Prinzip dieser neurohumoralen Informationsübertragung sind wahrscheinlich die sogenannten Releasing und Inhibiting Faktoren. Diese regulieren die Abgabe und vermutlich auch (auf direktem oder indirektem Wege) die Synthese der Gonadotropine im HVL. Analog zu den drei Gonadotropinen existieren nach den bisher vorliegenden Ergebnissen wahrscheinlich drei hypothalamische Faktoren:

- für das FSH der FRF
- für das LH der LRF
- für das LTH der PIF

wobei jedoch bisher FRF und LRF nicht isoliert dargestellt werden konnten.

Die Konzentration dieser Stoffe ist am höchsten in der Eminentia mediana (McCANN und DHARIWAL 1964), jedoch ist dies noch kein Beweis dafür,

daß sie auch dort synthetisiert werden. Es könnte sich genausogut auch nur um einen Speicherungsort handeln.

Eine klassische Methode, bestimmte Strukturen im ZNS zu lokalisieren, besteht in der Elektrokoagulation bestimmter Zellareale mit nachfolgender Analyse des Funktionsausfalls. Derartige Versuche wurden 1968 von FRASCHINI et al. gemacht; sie kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

- FRF: nur Läsionen der Nn. paraventriculares konnte die Konzentration des FRF an der Eminentia med. senken.
- LRF: sowohl Läsionen der Area suprachiasmatica wie auch der Nn. arcuati rufen eine LH-Verarmung an der Eminentia med. hervor. Die Area suprach. soll dabei für die Ovulationsauslösung, die basale tuberale Region für die Basissekretion verantwortlich sein (BARRACLOUGH 1961; DESCLIN et al. 1962; FLERKO u. BARDOSZ 1961).
- PIF: daß bezüglich des LTH (Prolactin) eine Negativsteuerung des HVL durch den Hypothalamus vorliegt, wurde durch Verpflanzungsoperationen der Hypophyse unter die Nierenkapsel deutlich (NIKITOWITCH-WINER 1958), wobei es zu einer überschießenden LTH-Produktion kam. Zu einer vermehrten LTH-Abgabe kommt es auch nach Elektrokoagulation des Gebietes dorsolateral vom N. paraventricularis (FLAMENT-DURANT 1965, FLERKO u. BARDOSZ 1966). Nach SAWYER et al. (1949) wird die Freisetzung von LH und die Hemmung von LTH vom gleichen Zentrum gesteuert. Untersuchungen von HIROI 1965 am Kaninchen legen auch die Möglichkeit einer Positivsteuerung nahe, da bei Läsionen im Bereich der Nn. laterales die LH-abhängige Östrogenausscheidung unbeeinflußt blieb, die LTH-abhängige Progesteronproduktion jedoch vermindert wurde.

Alle eben erwähnten Zellgruppen haben Axone, die zur Eminentia mediana ziehen, und dort in engster Nachbarschaft zu den Portalgefäßen enden.

Der Mechanismus der Freisetzung der RF in das Portalgefäßsystem wirft ein neues Problem auf, das aber durch Versuche von SCHNEIDER und

McCANN (1969 u. 1970) in seinen Grundzügen geklärt zu sein scheint: FLUXE et al. (1967) hatten beobachtet, daß in den Nn. paraventriculares und arcuati Zellkörper liegen, deren Fortsätze zur Eminentia mediana ziehen und entweder noradrenerg oder dopaminerg sind. SCHNEIDER und McCANN inkubierten nun ein Präparat aus Em. med., Hypophysenstiel und HVL in einem Nährmedium, das Dopamin, Serotonin, Adrenalin oder Noradrenalin enthielt. Wirksam war nur das Dopamin, das sowohl LH- wie FSH-Releasing Aktivität freisetzte und innerhalb gewisser Grenzen eine Dosisabhängigkeit zeigte. Fehlten bei dem Präparat Em. med. und Hypophysenstiel, so konnte keiner der obigen Stoffe einen Release erzeugen, sie selbst sind also nicht die RF. Aus diesen Ergebnissen schlossen sie auf folgende Möglichkeiten:

- der RF wird durch axo-axonale Kontakte an der Eminentia mediana durch dopaminerge Neuren freigesetzt.
- der RF und Dopamin sind im gleichen Neuron vorhanden; die intrazelluläre Freisetzung des Dopamin aus seinen Granula bewirkt die Ausschüttung des Releasing Faktors.

Der mögliche Wirkungsmechanismus der RF am HVL wurde 1969 von McCANN u. PORTER in einer Arbeitshypothese folgendermaßen dargestellt: Als Primäraktion kommt eine spezifische Depolarisation in Betracht. Als Folge der Depolarisation kommt es zu einer Ca-Ionen-Aufnahme in die betreffenden Zellen, die den Release der Gonadotropin-Speichergranula auslösen. Wodurch es zu einer Beeinflussung der Synthese der Gonadotropine kommt - auf direktem Wege über die Eiweißsynthese oder indirekt über die Entleerung der Speicher - ist vorerst noch unklar. Die einzelnen RF legen ein unterschiedliches Verhalten auf die Zugabe von Proteinsyntheseinhibitoren an den Tag. Überschreitet die Entleerungsgeschwindigkeit diejenige der Synthese, so kommt es zu einer Verminderung des Gonadotropingehaltes in der Hypophyse.

3. Wechselseitige Beeinflussung von Sexualsteroidspiegel im Blut und Aktivität des Hypothalamus-HVL-Systems, am Beispiel der Darstellung des weiblichen Zyklus (VAN DE WILE et al. 1970)

Eine sehr wichtige Rolle bei der normalen Regulation des Sexualzyklus spielen naturgemäß die Östrogene. Diese haben einen dualen Effekt: 1928 zeigte MAHNERT, daß durch langdauernde Östrogenapplikation die Gonadotropinausschüttung gehemmt werden kann. Andererseits wies HOHLWEG 1934 an infantilen Ratten nach, daß eine einmalige Östrogenzufuhr eine Corpus luteum-Bildung auslöst. Für diese Effekte war ein intaktes Hypothalamus-HVL-System erforderlich. 1965 schlossen DÖCKE u. DÖRNER aus ihren Untersuchungen, daß Östrogene die Sensibilität des HVL auf Releasing Faktoren steigern. Außerdem spielt die zugeführte Menge eine Rolle: kleine Dosen Östrogen fördern, größere hemmen die LH-Abgabe (CALLANTINE et al. 1966). Eine ganz ähnliche Wirkung besitzen die Östrogene auf die Abgabe des PIF: hohe Dosen hemmen seine Produktion und fördern dadurch die LTH-Abgabe aus dem HVL (KANEMATSU u. SAWYER, 1964). Außerdem vermag Östrogen das LTH auch direkt aus dem HVL freizusetzen, während dies durch Progesteron gehemmt wird (BEN DAVID et al. 1964).
Daß andere Zentren des Gehirns ebenso wie manche exogenen Faktoren wie Licht, Lärm, Stress und einige Pharmaka das Gonadotropin-Releasing-System beeinflussen und verändern können sei nur am Rande erwähnt.

In der präovulatorischen Zyklusphase lassen sich nun anhand des Östrogenspiegels zwei Abschnitte unterscheiden:

- Phase des niedrigen Spiegels
- Phase des erst langsam, dann immer schneller verlaufenden Anstiegs.

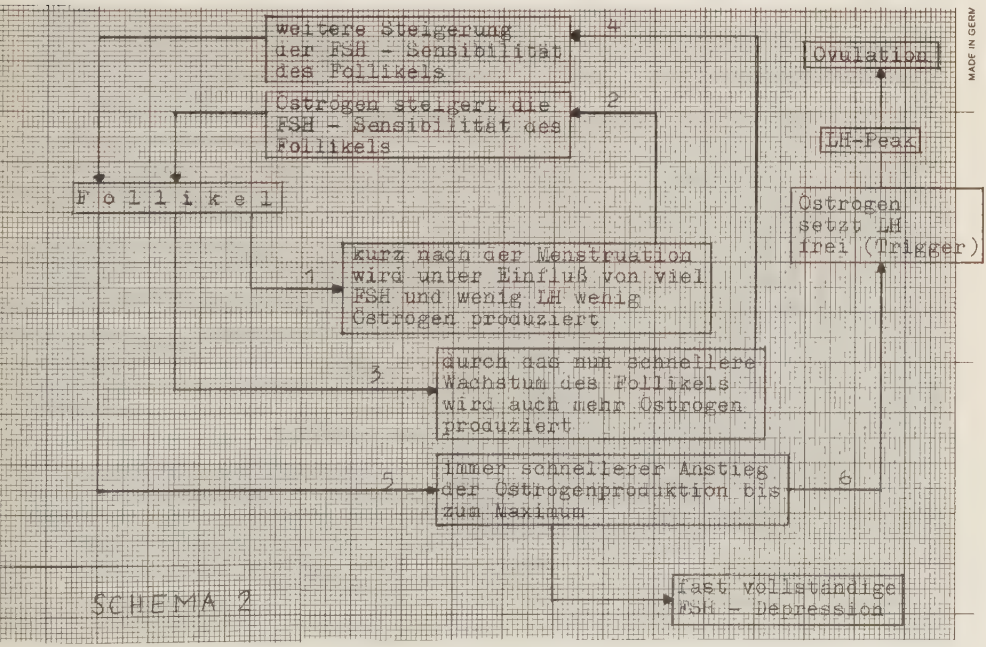
Kurz nach der Menstruation ist der FSH-Spiegel hoch, es kommt also zu einer Stimulation des Follikelwachstums, anfangs mit nur minimaler Östrogenproduktion, die durch die LH-Basissekretion unterhalten wird. 6 bis 7 Tage später kommt es zum Anstieg des Östrogenspiegels, der erst langsam, später dann geradezu explosiv erfolgt. Das Maximum des Östrogengenspiegels liegt einen Tag vor der Ovulation.

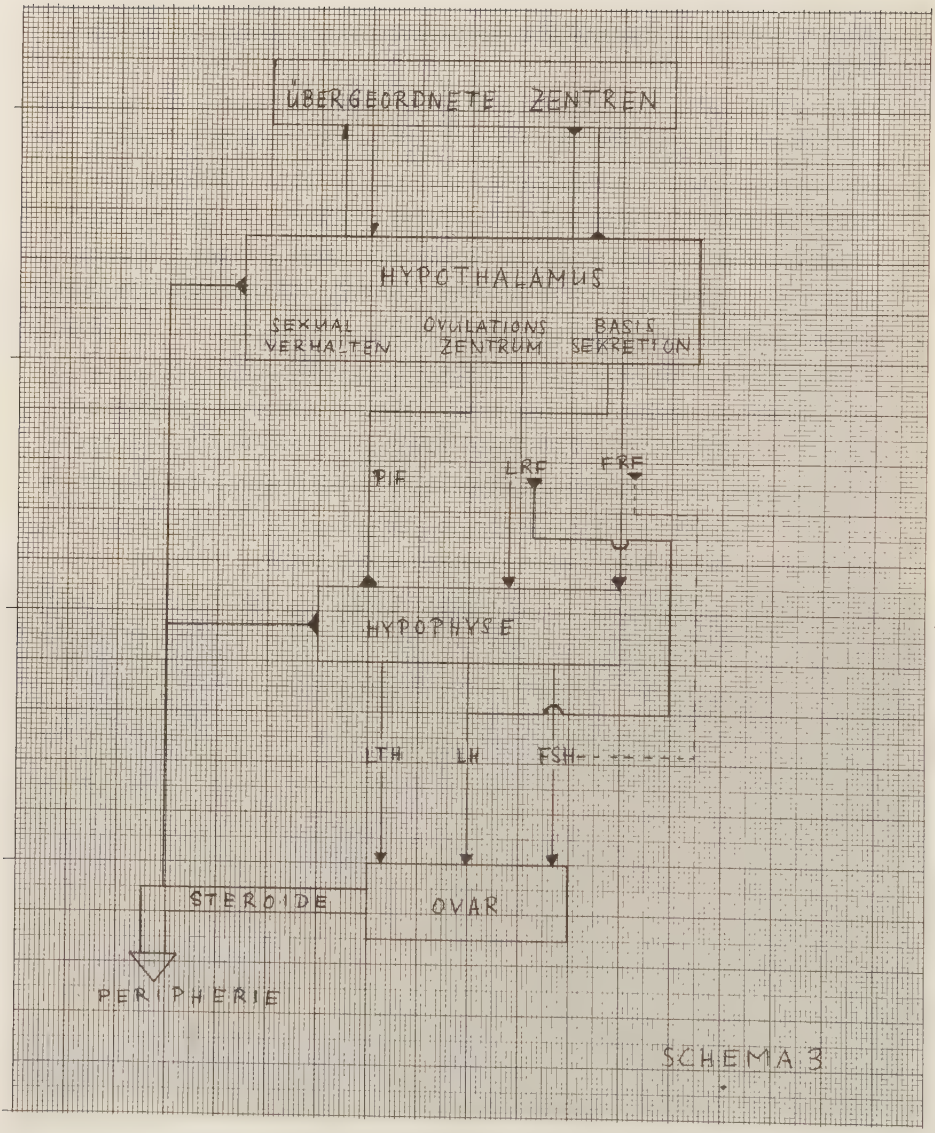
Dieser sogenannte kritische Wert des Östrogenspiegels ist der Auslöser ("Trigger") für eine schlagartige LH-Freisetzung, die ihrerseits die Ovulation bewirkt. Der hohe Östrogenspiegel hemmt außerdem die FSH-Abgabe.

Diese Vorgänge sind verständlich unter der Annahme eines sich selbst aufschaukelnden Systems, an dessen Ende schließlich die Ovulation steht. Der entscheidende Punkt ist, daß die Empfindlichkeit des Follikels für FSH durch Östrogen gesteigert wird, so daß von einem gewissen Punkt an die Östrogenproduktion schnell zunimmt, da - bei anfänglich nahezu gleichbleibender Produktionsstimulation durch LH - das östrogenproduzierende Gewebe eine Mengenzunahme erfährt.

Wichtig ist außerdem noch das intraovarielle Verhältnis Östrogen/Androgene, da bei Zunahme der Androgene, also bei Verkleinerung des Bruches, die FSH-Sensibilität des Follikels abnimmt.

Nach erfolgter Ovulation sind noch relativ kleine Mengen LH und LTH für die normale Funktion des Corpus luteum erforderlich. 7 bis 8 Tage nach der Ovulation beginnen die Steroide bereits abzufallen.




ÜBERGEORDNETE ZENTREN
HYPOTHALAMUS
SEXUAL VERHALTEN
OVULATIONS ZENTRUM
BASIS SEKRETION
PIF
LRF
FRF
HYPOPHYSE
LTH
LH
FSH
STEROIDE
OVAR
PERIPHERIE

SCHEMA 3

## B) ZUR TESTSUBSTANZ: L-DOPA

### I. Biosynthese und Metabolismus

HOLTZ et al. (1938, 1939) sowie BLASCHKO (1939, 1942) erbrachten den Nachweis der DOPA-Decarboxylase und schlossen daraus, daß L-DOPA der physiologische Vorläufer von Dopamin sei. BLASCHKO et al. (1937) postulierten ein noch heute gültiges Konzept der Katecholaminsynthese. Das umseitige Schema zeigt auch die Abbauwege der Katecholamine durch die Monoaminooxydase (MAO) und die Catechol-Ortho-Methyltransferase (nach AXELROD, 1957).

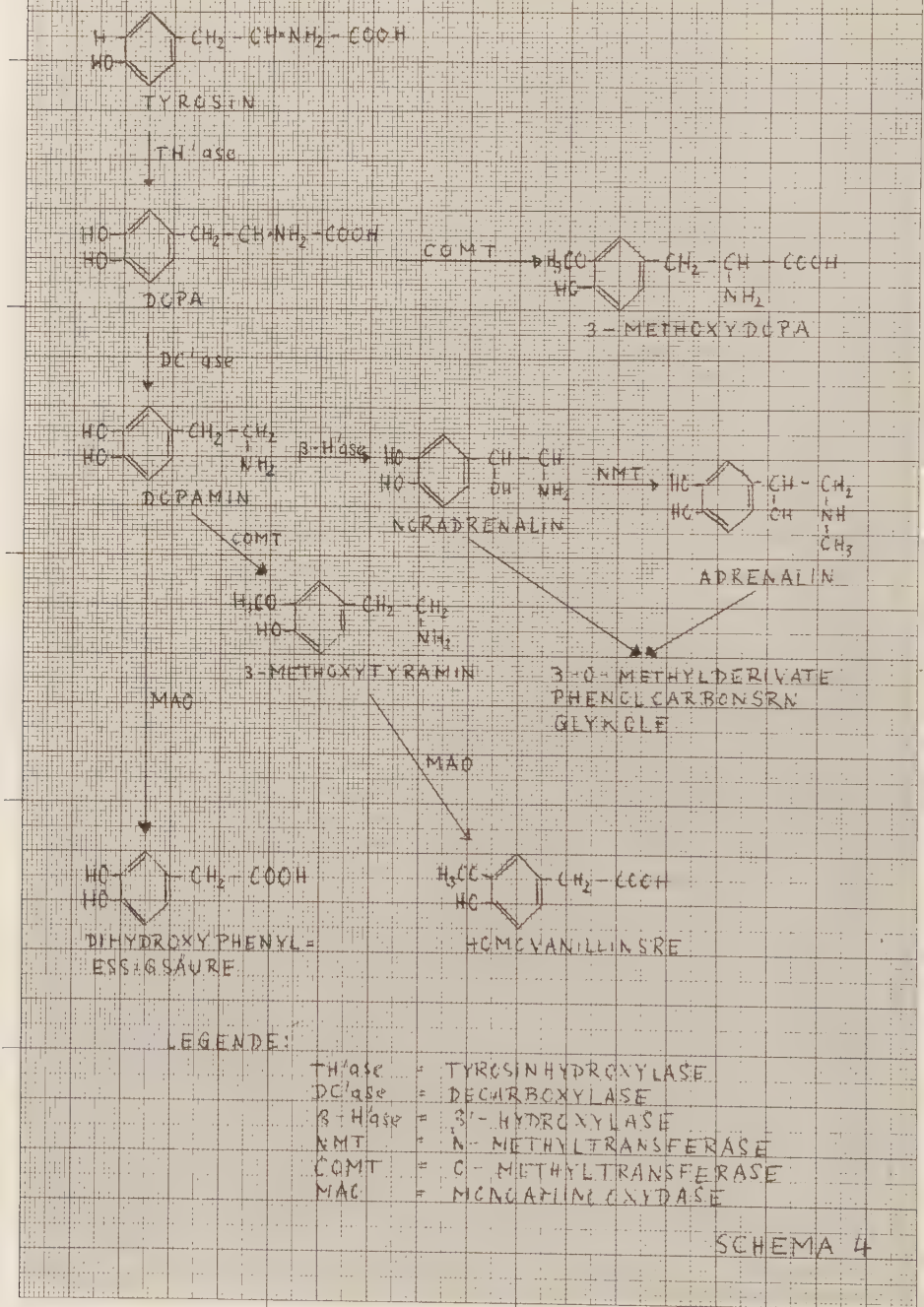
Nicht allein das Gehirn, sondern auch viele andere Körpergewebe wie z.B. Niere, Herz und Leber sind in der Lage, L-DOPA zu metabolisieren.

Nach parenteraler Applikation von L-DOPA bei Tieren kommt es zu einer intrazerebralen Zunahme von L-DOPA, 3-Ortho-Methyldopa, Katecholaminen und Phenolcarbonsäuren (GEY u. PLETSCHER 1964, BARTHOLINI u. PLETSCHER 1968). Hierbei hängt die Zusammensetzung der intrazerebralen Katecholamine offensichtlich von der applizierten Menge L-DOPA ab:

- bei geringen Dosen (16 mg/kg KG) ist relativ mehr Noradrenalin als DOPAMIN zu finden
- bei hohen Dosen (150 mg/kg KG) überwiegt deutlich das Dopamin

Der Grund für dieses Verhalten ist wahrscheinlich in einer Sättigung der Dopamin-ß-Hydroxylase durch hohe Dosen L-DOPA zu suchen.

KURUMA et al. (unveröff.) injizierten $C^{14}$-markiertes L-DOPA und untersuchten die intrazerebrale Kinetik von L-DOPA, Orthomethyldopa, Kate-




SCHEMA 4

A 4 210 x 297 mm

MADE IN GERMANY

cholaminen und Phenolkarbonsäuren (graph. Darstellung der Ergebnisse s. Abb. 1). Es zeigte sich, daß L-DOPA, Katecholamine und Phenolkarbonsäuren ihr Maximum intrazerebral bereits kurz nach der Injektion erreichen, und dann rasch abfallen.

Orthomethyldopa nahm langsamer zu, hatte jedoch auch eine deutlich längere Verweildauer. Nach KURUMA et al. (i. Druck) sowie PLETSCHER et al. (1970) stammt dieses Orthomethyldopa wahrscheinlich zum größten Teil aus extrazerebralen Geweben, während die Katecholamine und die Phenolcarbonsäuren im Gehirn selbst aus L-Dopa gebildet werden sollen, da diese die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwinden können. Der rasche intrazerebrale Metabolismus von L-DOPA erklärt auch die relativ geringe Zunahme der Aminosäure im Gehirn (PLETSCHER et al. 1970).

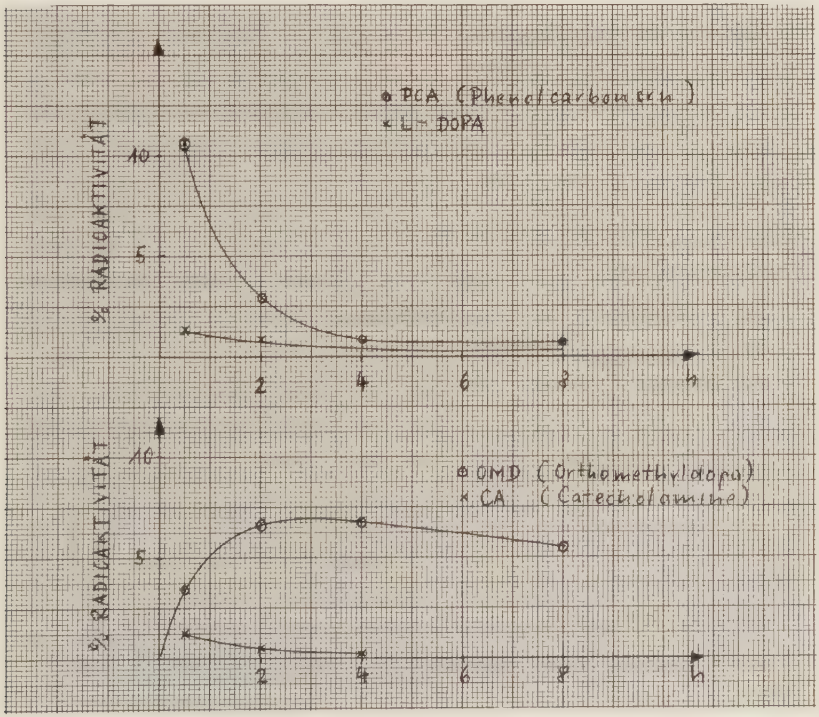



Abb. 1: Zeitkurven radioaktiv markierter L-DOPA-Metaboliten im Gehirn von Ratten nach i.p. Injektion von 5 mg/kg C 14-L-DOPA (verändert nach KURUMA et al.)

Metabolische Studien von L-DOPA im menschlichen Gehirn sind bisher nicht durchgeführt worden. Es fehlt also strenggenommen bisher noch direkte Beweis für eine Umwandlung von L-DOPA in DOPAMIN. Allerdings erscheint, was ja hierauf hinweist, nach Injektion von L-DOPA im Liquor cerebrospinalis die Homovanillinsäure (PLETSCHER et al. 1967, VAN WOERT u. BOWERS 1970, BARTHOLINI u. PLETSCHER 1966).

## II. Dopamin als neurohumoraler Transmitter

L-DOPA ist die Vorstufe der Katecholamine. In den dopaminreichen Hirnregionen ist Dopamin jedoch nicht Zwischenprodukt der Katecholaminsynthese sondern Endprodukt. Da nach PLETSCHER et al. (1970) für die meisten pharmakologischen Wirkungen von L-DOPA wahrscheinlich Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin verantwortlich sind, seien kurz die Anzeichen dafür geschildert, daß Dopamin als neurohumorale Transmittersubstanz in den extrapyramidalen Zentren dient, obwohl der eigentliche Beweis dafür noch aussteht (s.o.).

- Aus Untersuchungen über die Verteilung biogener Amine im Hirn (CARLSSON 1959, SANO et al. 1959, EHRINGER und HORNYKIEWICZ 1960) geht hervor, daß sich Dopamin vorwiegend in den extrapyramidalen Zentren findet.
- DAHLSTRÖM und FUXE entdeckten 1964 durch katecholaminspezifische, fluoreszenzhistochemische Untersuchungen ein sog. "nigrostriatales System" dopaminerger Natur mit Zellkörpern in der Substantia nigra und Nervenendigungen im Corpus striatum. PORTIG u. VOGT fanden 1966 bei elektrischer Reizung der Substantia nigra eine Dopaminfreisetzung im Corpus striatum.
- Pharmaka, die mit dem Monoaminstoffwechsel des Gehirns interferieren, können einen parkinsonähnlichen Zustand hervorrufen (BLEULER 1955, KLINE u. STANLEY 1955; MARGOLIES 1957, CARES u. BUCKMAN 1963, DOMINO 1966).

- Bei Parkinson-Patienten wurde postmortal eine Verminderung von Dopamin und Homovanillinsäure in den extrapyramidalen Zentren gefunden (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960, BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1965).

## C) FRAGESTELLUNG

In jüngster Zeit haben die Substanz L-DOPA und ihre Metaboliten immer mehr die Aufmerksamkeit der klinischen Hirnphysiologie erregt.

Ein Grund für dieses wachsende Interesse ist die Erkenntnis, daß L-DOPA bzw. Dopamin eine äußerst wichtige Stellung unter den zentralnervösen Transmittersubstanzen einnimmt. Zum andern hat diese intensive Forschungsarbeit bereits ein klinisch-therapeutisch direkt verwertbares Ergebnis in Form des Einsatzes von L-DOPA als Antiparkinson-Therapeutikum erbracht.

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, ob und wie L-DOPA das Hypothalamus-HVL-System bezüglich der Regulation von vegetativer und generativer Ovarialfunktion beeinflußt.

Die gewonnenen Ergebnisse sollen dahingehend analysiert werden, inwiefern sie weitere Aufschlüsse über die Funktionsweise des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems erbringen und mit den bisher vorliegenden Forschungsergebnissen verglichen werden.

# D) METHODIK

## I. Versuchstiere

Für den Gonadotropin-Releasing-Test wurden weibliche Wistar-Ratten des Inzuchtstammes WU mit einem Gewicht von 140 - 150 g, für die FSH- und LH-Bestimmung infantile weibliche Wistarratten mit einem Gewicht von 40-45 g verwendet (Medizinische Versuchstierfarm Ivanovas, Kisslegg/ Allgäu).

Futter: Standarddiät Altromin K 15, Fa. Altrogge sowie eine nicht rationierte Menge Wasser

## II. Standardsubstanzen

NIH-FSH-$S_2$ und NIH-LH-$S_5$ (National Institute of Health, Endocrinology, Study Section)

2. Internationaler HMG-Standard (Max-Planck-Institut für Biochemie, Standardabteilung Göttingen)

## III. Nachweis der Gonadotropin-Releasing-Aktivität (modifiziert nach RAMIREZ und McCANN 1963)

- Überprüfung der Geschlechtsreife durch Zykluskontrolle anhand von Vaginalabstrichen. Ausschluß von Tieren ohne Zyklus
- bilaterale Ovariektomie in Äthernarkose
- nach 4 Wochen Blockade des Hypothalamus durch 50 µg Oestradiolbenzoat (Progynon B oleosum, Schering/ und 25 mg Progesteron

(Progesteron Eifelfango, Eifelfangos) durch subkutane Injektion in beide Schenkelbeugen

- 3 Tage nach der Blockade Injektion der Testsubstanz in die Schwanzvene zusammen mit 200 E Heparin pro 100 g Tiergewicht (Liquemin, Hoffmann-La-Roche). Injiziertes Volumen = 1 ml. Kontrollgruppe: 0,9% NaCl + Heparin
- Entblutung der Tiere durch Punktion der V. jugularis und Entnahme der Hypophysen.
- Zentrifugieren des Blutes, anschließend wurden die Plasmen der einzelnen Versuchsgruppen gepoolt und ebenso wie die Hypophysen bis zur weiteren Verwendung bei - 20° C aufbewahrt.

## IV. Aufarbeitung der Hypophysen (nach PARLOW 1964)

- Versetzung der Hypophysen mit 100 ml Aceton, für 24 h Aufbewahrung bei + 4° C.
- Verwerfung des überstehenden Acetons
- Wiederholung der obigen Schritte
- Trocknung der Hypophysen bei Raumtemperatur, Zerreibung zu einem feinen Pulver.

1 mg Hypophysentrockenpulver = ca. 1/2 Hypophyse. Für den FSH-Test wurde die jeweilige Hypophysentrockenpulvermenge in 1,5 ml phys. NaCl pro Tier suspendiert.

## V. FSH-Nachweis nach STEELMAN und POHLEY (1953)

- Sensibilisierung der infantilen Ovarien für die FSH-Wirkung durch Choriongonadotropin. Zwischen verabreichter FSH-Dosis und Ovargewichtszunahme besteht innerhalb gewisser Grenzen eine lineare Beziehung.

- Bildung von Gruppen aus je 5 Tieren für jede auf FSH-Aktivität zu untersuchende Lösung.
- Injektion der Testsubstanz (Plasma bzw. in NaCl gelöstes Hypophysentrockenpulver) zusammen mit jeweils 13,3.. IE HCG (Primogonyl, Fa. Schering) pro Tier.
- Bei jeder Testserie liefen Gruppen mit, die 50 µg und 100 µg FSH-Standard sowie Plasma bzw. gelöstes Hypophysentrockenpulver von Kontrolltieren erhielten.
- Tötung der Tiere 24 h nach der letzten Injektion mit Dichlormethan, Freipräparieren der Ovarien von Fett und Bindegewebe, Errechnung des Ovargewichts pro 100 g Tiergewicht.
- Die Zunahme des Ovargewichts pro 100 g Tiergewicht gegenüber den Kontrollgruppen diente als Maß für die FSH-Aktivität.

## VI. LH-Nachweis nach PARLOW (1958)

Prinzip: Die Ascorbinsäureabnahme in den Ovarien infantiler Ratten, die mit Stutenserum- und Choriongonadotropin vorbehandelt waren, diente als Maß für die LH-Aktivität einer Testsubstanz. Die Ascorbinsäure wird mit Dichlorphenolindophenol zu Dehydroascorbinsäure oxydiert, die sich mit Dinitrophenylhydrazin zum Osazon umsetzt. Das Osazon löst sich in 85%iger Schwefelsäure unter Entwicklung eines roten Farbstoffes, der photometrisch (ZEISS-Spektralphotometer PMQ II) bei 520 mµ ausgewertet wird. Die dem Extinktionswert entsprechende Ascorbinsäuremenge wurde mit Hilfe einer Eichkurve bestimmt.

- Injektion von 50 IE Stutenserumgonadtropin sc. Ca 60 h später Injektion von 25 IE HCG sc
- Am 9. Tag nach der ersten Injektion in Äthernarkose unilaterale Ovariektomie und sofort anschließend i.v. Injektion des Testplasmas.
- Tötung der Tiere nach vier Stunden mit Dichlormethan und Präparation der Ovarien

- Homogenisation der Ovarien vor und nach Injektion der Testsubstanz in 10 ml frisch angesetzter, kalter phosphoriger Säure und Abfiltrieren über WHATMAN Nr. 1 Filterpapier.
- Versetzen von 5 ml des klaren Filtrates mit 10 ml 2%iger Trichloressigsäure und 3 ml 0,02%iger Dichlorindophenollösung.
- Ausschütteln des überstehenden Farbstoffes mit 10 ml Amylacetat.
- Versetzen von 4 ml der wässrigen Phase mit 1 Tropfen 10%iger Thioharnstofflösung und 1 ml Dinitrophenylhydrazinlösung und Erhitzen in einem Wasserbad auf 50° C innerhalb von 75 min. Anschließend Abkühlung im Eisbad.
- Tropfenweise Zugabe von 5 ml 85%iger $H_2SO_4$.
- Nach 30 min Ablesen der optischen Dichte bei 520 mμ gegen den Reagenzien-Leerwert.

Als Kontrolle für die jeweilige Gruppe dienten die vor Testbeginn durch unilaterale Ovariektomie entnommenen Ovarien. Bei jeder Versuchsserie wurde außerdem eine Standardlösung mit 5 und 10 µg LH mitgetestet.

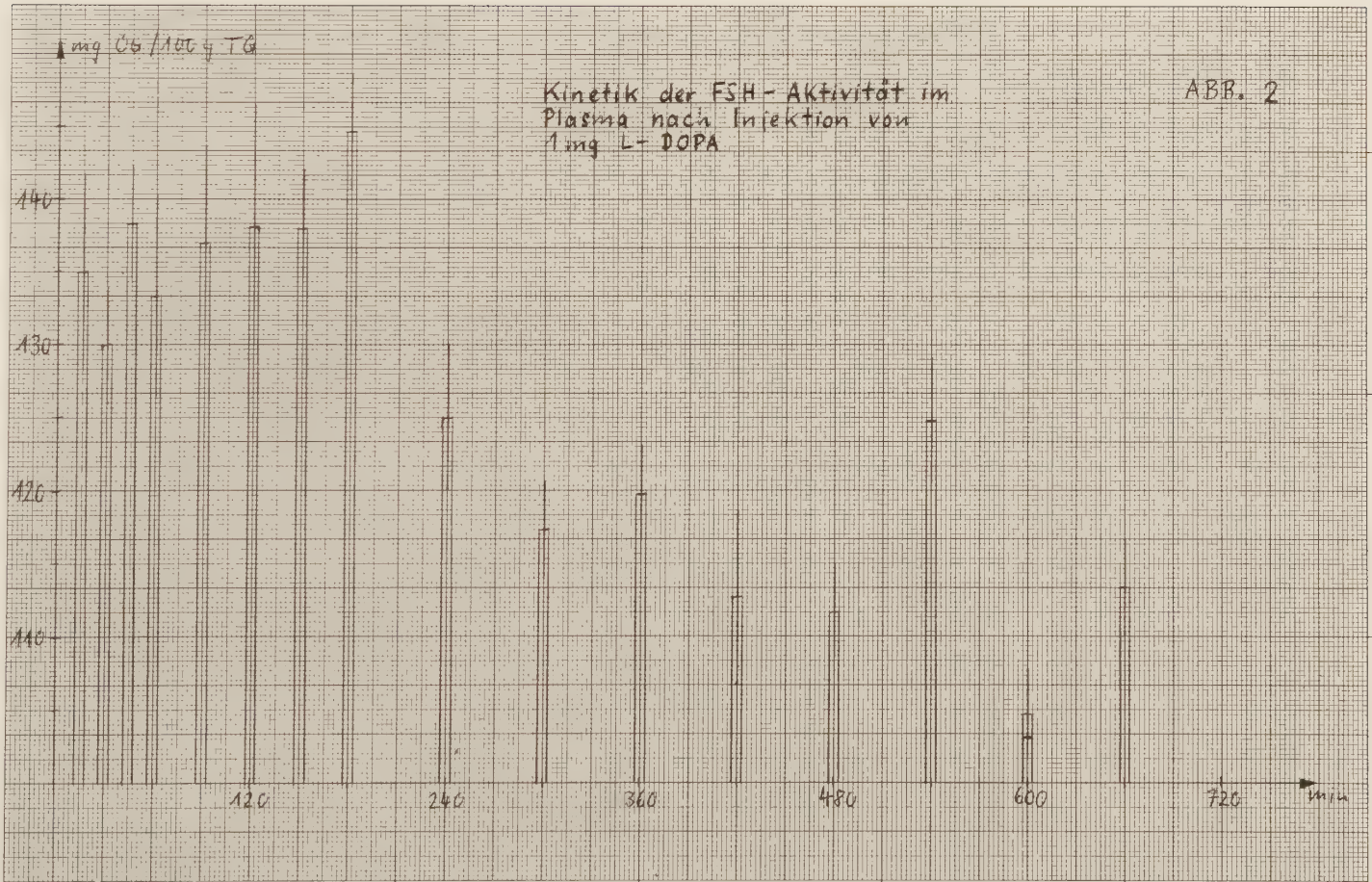
## E) ERGEBNISSE

Versuchsgruppe 1: Kinetik des FSH-Spiegels im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA

Die Plasma-FSH-Aktivität nach i.v. Injektion von 1 mg DOPA ergab schon nach 15 min. einen deutlichen Anstieg gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser Wert von ca. 138 mg Ovargewicht/100 g Tiergewicht ging im folgenden in ein Plateau über, das etwa 210 min. anhielt, um dann in einen sanften Abfall überzugehen. Das Niveau der Kontrollgruppe war nach etwa 420 min. wieder erreicht. Um einen etwaigen zweiten Anstieg auszuschließen, wurden noch die Werte bis 660 min. nach Injektion ermittelt, die aber alle bzw. knapp über Kontrollniveau lagen (Tab. 1 u. Abb. 2 u. 4).

Kinetik des FSH-Spiegels im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA (Tab. 1).

| Dosis | Zeit in min. | Anzahl der Versuchstiere | mg OG/100 g TG $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrolle für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | - | 40 | 106,4 ± 1,5 | |
| 50 µg FSH | | 40 | 133,4 ± 2,0 | |
| 100 µg FSH | | 40 | 168,9 ± 3,6 | |
| 1 mg Dopa | 15 | 10 | 135,3 ± 6,64 | + |
| " | 30 | 10 | 130,5 ± 4,11 | + |
| " | 45 | 10 | 138,2 ± 4,22 | + |
| " | 60 | 5 | 133,5 ± 7,2 | + |
| " | 90 | 5 | 136,9 ± 6,58 | + |
| " | 120 | 5 | 138,3 ± 8,66 | + |
| " | 150 | 5 | 137,8 ± 4,2 | + |
| " | 180 | 10 | 144,5 ± 4,12 | + |
| " | 240 | 10 | 125,5 ± 5,23 | + |
| " | 300 | 10 | 116,1 ± 3,4 | + |
| " | 360 | 10 | 119,4 ± 3,39 | + |
| " | 420 | 5 | 112,4 ± 6,02 | - |
| " | 480 | 5 | 111,6 ± 2,95 | - |
| " | 540 | 5 | 122,8 ± 4,2 | + |
| " | 600 | 5 | 104,4 ± 3,17 | - |
| " | 660 | 5 | 111,6 ± 3,25 | - |




Kinetik der FSH - Aktivität im Plasma nach Injektion von 1 mg L- DOPA

ABB. 2

MADE IN GERMANY
A4 210x297 mm

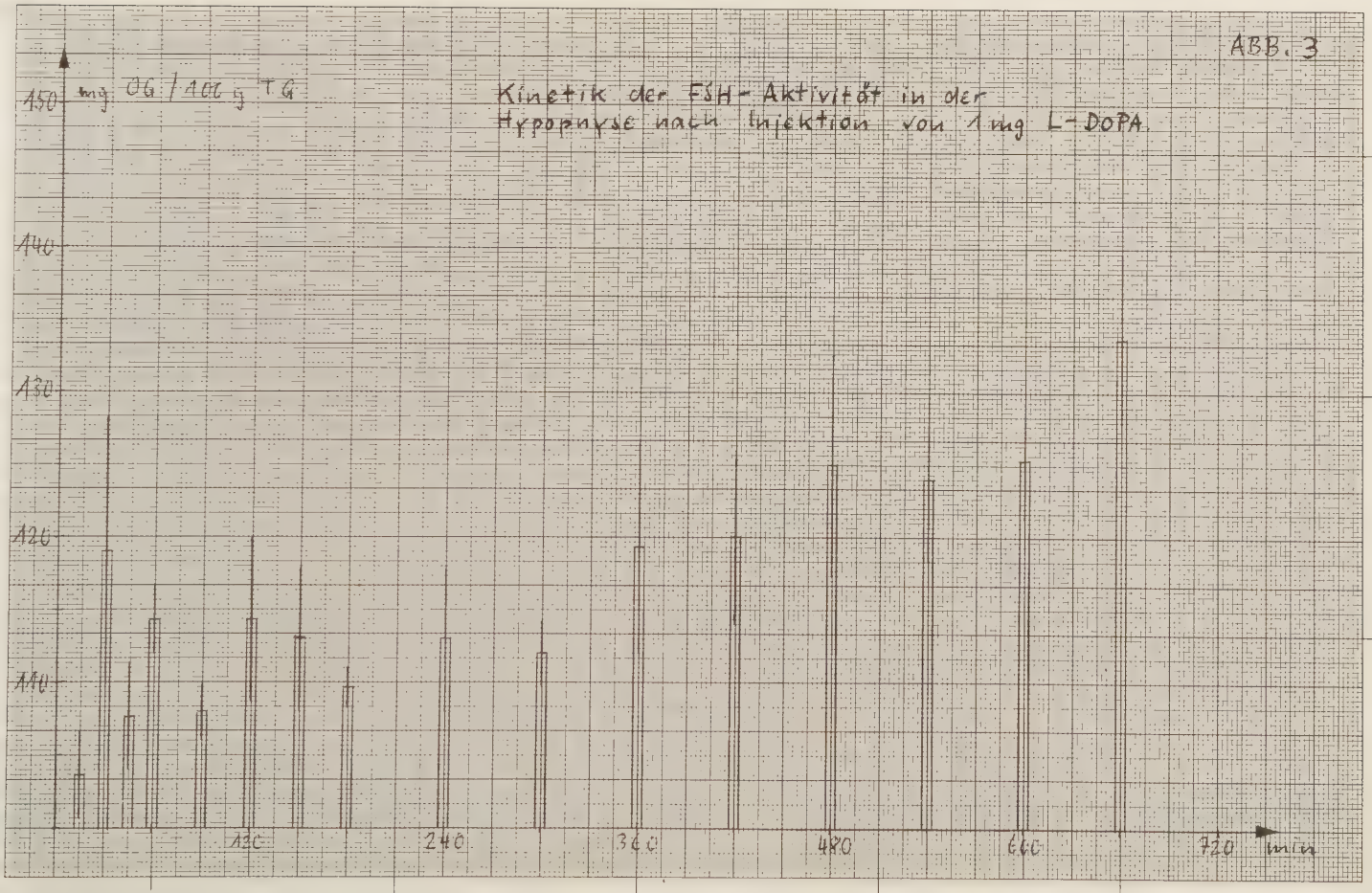
Versuchsgruppe 2: Der FSH-Gehalt der Hypophyse nach Injektion von 1 mg DOPA als Funktion der Zeit.

Der FSH-Gehalt der Hypophyse verhält sich nahezu spiegelbildlich zur peripheren Plasma-Aktivität. 15 min nach Injektion zeigte sich ein starker Abfall der FSH-Aktivität im HVL. Sie sank jedoch nicht ganz auf das Niveau der NaCl-Kontrolle ab. Nach 300 min, also etwa 60 min nach Beginn des Abfalls der Plasmakurve begann die Aktivität wieder anzusteigen und erreichte am Ende der überprüften Zeitspanne nahezu wieder das Ausgangsniveau (Tab. 2 und Abb. 3 u. 4). Die Werte wurden bezüglich der Signifikanz dahingehend überprüft, ob sie gegenüber dem FSH-Gehalt in den Kontrollhypophysen signifikant erniedrigt waren.

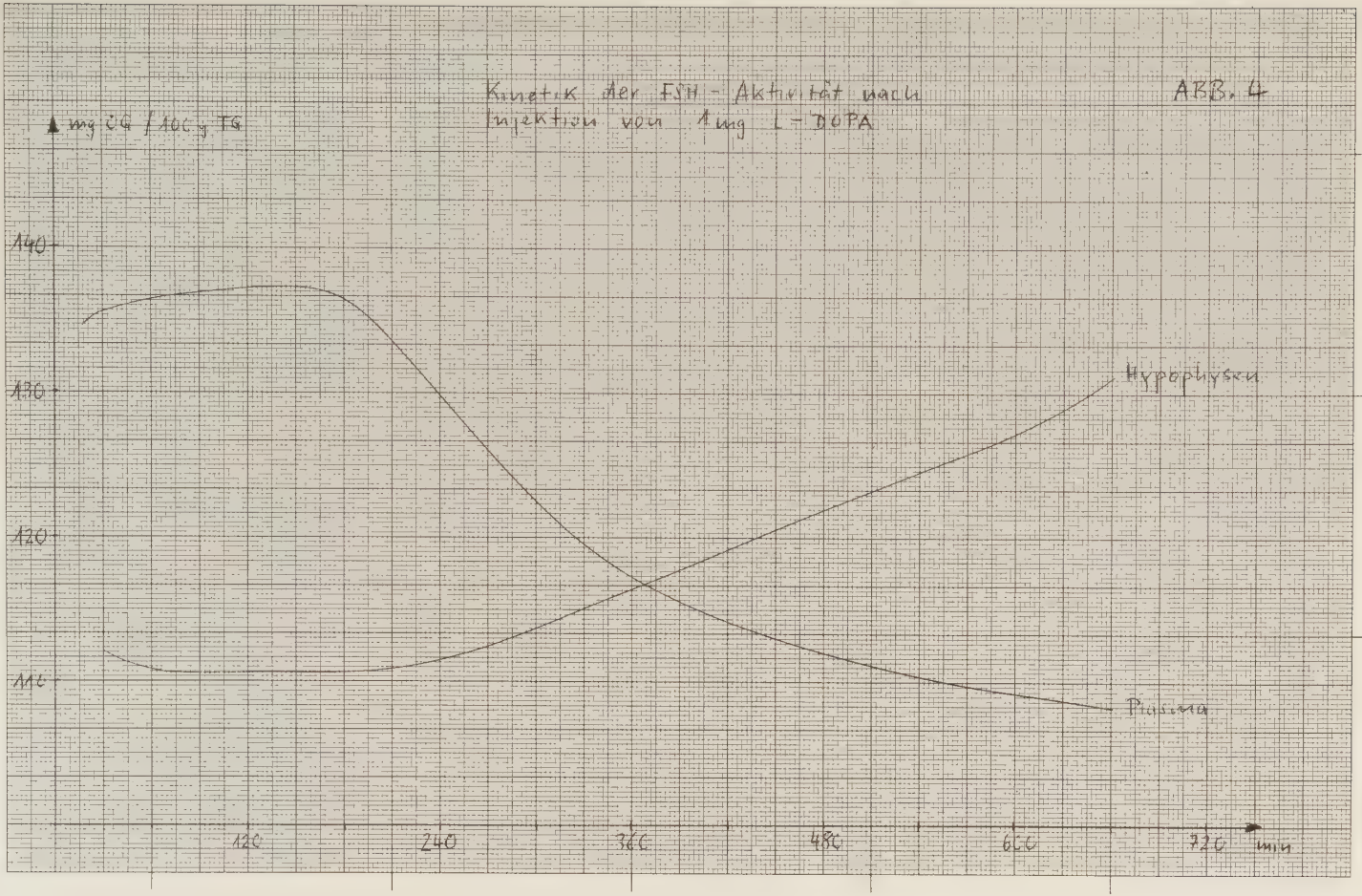
Der FSH-Gehalt der Hypophyse nach Injektion von 1 mg DOPA als Funktion der Zeit (Tab. 2).

| | min. | Anzahl der Versuchstiere n | mg Ovargew./ 100 g Tiergew. $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrolle für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | - | 40 | 106,4 + 1,5 | |
| 50 µg FSH | - | 40 | 133,4 ± 2,0 | |
| 100 µg FSH | - | 40 | 168,9 ± 3,6 | |
| Kontrollhypo. | - | 20 | 138,3 ± 2,6 | |
| 1 mg DOPA | 15 | 5 | 103,6 ± 3,16 | + |
| " | 30 | 5 | 119,1 ± 9,38 | + |
| " | 45 | 5 | 107,5 ± 3,74 | + |
| " | 60 | 5 | 114,7 ± 3,19 | + |
| " | 90 | 5 | 108,1 ± 1,92 | + |
| " | 120 | 5 | 114,5 ± 5,76 | + |
| " | 150 | 5 | 113,1 ± 5,02 | + |
| " | 180 | 5 | 109,6 ± 1,32 | + |
| " | 240 | 5 | 113,3 ± 5,12 | + |
| " | 300 | 5 | 111,9 ± 2,16 | + |
| " | 360 | 5 | 119,2 ± 7,14 | + |
| " | 420 | 5 | 119,8 ± 5,94 | + |
| " | 480 | 5 | 125,4 ± 7,5 | - |
| " | 540 | 5 | 123,8 ± 5,67 | - |
| " | 600 | 5 | 125,2 ± 3,78 | - |
| " | 660 | 5 | 132,8 ± 5,94 | - |

ABB. 3




MADE IN GERMANY
A4 210 x 297 mm




MADE IN GERMANY
A 4 210 x 297 mm

Versuchsgruppe 3: FSH-Gehalt im Hypophysenvorderlappen nach Injektion von 0,1 µg der Fraktion E 3a als Funktion der Zeit.

Die im folgenden untersuchte Fraktion E 3a ist ein äthanolunlöslicher Extrakt aus menschlichem Hypothalamus-Gewebe und enthält folgende Kerngebiete: Nucleus ventromedialis, Nucleus infundibularis sowie Teile der Umgebung. Diese Substanz wurde 1971 von HELLER gewonnen und untersucht. Hierbei ergab sich, daß die Fraktion E 3a in hochgereinigtem Zustand FSH-Releasing-Aktivität enthält. Diese Substanz wurde zur weiteren Untersuchung von HELLER freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Näheres über Gewinnung und Reinigungsverfahren für die Fraktion E 3a siehe dort.

Bei Injektion von 0,1 µg der Fraktion E 3a war der niedrigste Wert in Höhe von 118,5 mg OG/100 g TG nach 30 min erreicht; er war damit zwar signifikant niedriger als die Werte in den Kontrollhypophysen, jedoch auch wesentlich höher als die Werte der NaCl-Kontrolle. Im weiteren Verlauf fand sich ein rascher Wiederanstieg des FSH Gehaltes von HVL; bereits nach 60 min war keine signifikante Erniedrigung gegenüber den Kontrollhypophysen mehr festzustellen. Nach 90 min war der Ausgangswert mit 130,3 ± 5,87 mg OG/100 g TG gegenüber 138,3 mg OG/100 g TG bei den Kontrollhypophysen nahezu wieder erreicht.

FSH-Gehalt in der Hypophyse nach Injektion von 0,1 µg E 3a. (Tab. 3)

| Dosis | min. | Anzahl der Versuchstiere n | mg Ovargew./ 100 g Tiergew. $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrolle für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | - | 40 | 106,4 ± 1,5 | |
| 50 µg FSH | - | 40 | 133,4 ± 2,0 | |
| 100 µg FSH | - | 40 | 168,9 ± 3,6 | |
| Kontrollhypo. | - | 20 | 138,3 ± 2,6 | |
| 0,1 µg Fr. E 3a | 30 | 5 | 118,5 ± 7,18 | + |
| " | 60 | 5 | 125,7 ± 7,63 | - |
| " | 90 | 5 | 130,3 ± 5,87 | - |

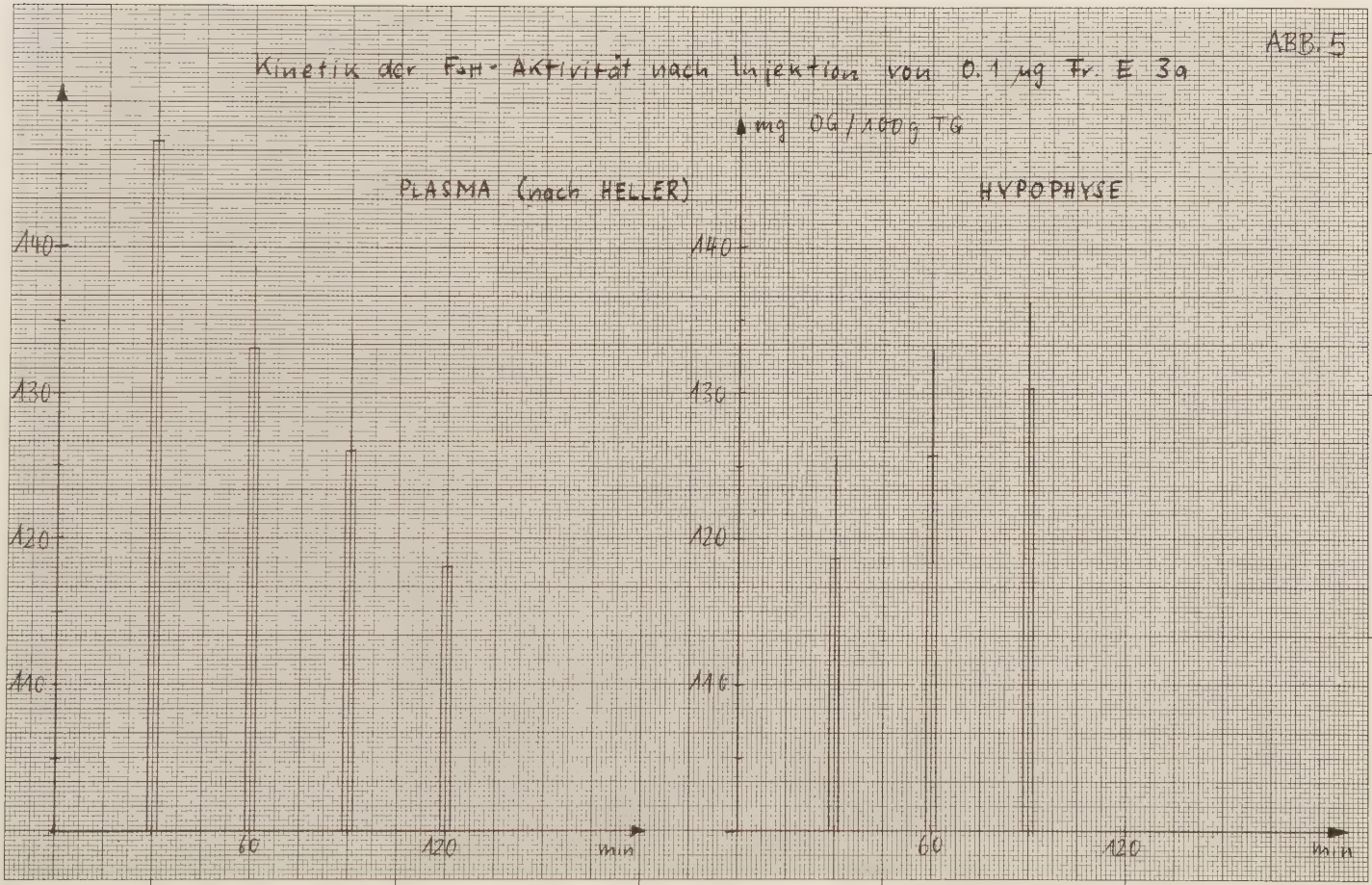
Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, seien auch noch kurz die Ergebnisse zitiert, die von HELLER für FSH nach Injektion von 0,1 µg Fraktion E 3a im Plasma gefunden wurden:

"Es erfolgte ein rascher Anstieg der FSH-Aktivität im Plasma und erreichte nach 30 min das Optimum. Anschließend sank der FSH-Spiegel kontinuierlich ab und erreichte nach 2 h wieder den Ausgangswert."

| Dosis | min. | Anzahl der Versuchstiere | mg OG/100 g TG $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrolle für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | - | 40 | 106,4 ± 1,5 | |
| 50 µg FSH | - | 40 | 133,4 ± 2,0 | |
| 100 µg FSH | - | 40 | 168,9 ± 3,6 | |
| 0,1 µg E 3a | 30 | - | 147,2 ± 2,7 | + |
| " | 60 | - | 133,0 ± 5,7 | + |
| " | 90 | - | 125,9 ± 8,1 | - |
| " | 120 | - | 121,4 ± 2,6 | - |

Ergebnisse in graphischer Darstellung s. Abb. 5

ABB. 5




MADE IN GERMANY
A4 210x297 mm

Versuchsgruppe 4: Kinetik der FSH-Aktivität im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA und Zweitinjektion von 0,1 µg der Fraktion E 3a in verschiedenen Zeitabständen von der Erstinjektion.

Die Entblutung der Tiere erfolgte 30 min nach der Zweitinjektion, da die Fraktion E 3a nach dieser Zeit ihr Wirkungsmaximum erreicht (HELLER, 1971). Wurde die Zweitinjektion mit E 3a 30 bzw. 60 min nach der Erstinjektion mit L-DOPA vorgenommen, zu einem Zeitpunkt also, als sich die FSH-Aktivität nach DOPA allein schon auf einem Niveau von etwa 138 mg OG/100 g TG eingepegelt hatte, so resultierte eine starke Hemmung. Bei Nachinjektion von E 3a nach 50 min war der erhaltene Wert (für $p < 0,05$) signifikant niedriger als nach L-DOPA allein. Bei Zweitinjektion nach 90, 120 und 180 min war die Hemmung nur noch schwach ausgeprägt. Wurde E 3a 240 min später als L-DOPA injiziert - in den bereits abfallenden Teil der Plasma-FSH-Aktivität nach DOPA - so ergab sich ein Wiederanstieg des Plasma-FSH-Spiegels etwa auf das frühere Niveau von 138 mg OG/100 g TG. Eine Signifikanz ließ sich jedoch bei dem letzten Wert nicht nachweisen, da ein zeitlich exakt passender Vergleichswert nicht zur Verfügung stand. Graphische Darstellung der Ergebnisse s. Abb. 6.

FSH-Aktivität im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA und Zweitinjektion von 0,1 µg der Fraktion E 3a in verschiedenen Zeitabständen (Tab. 5).

| Dosis | Zweitinj. nach min | Anzahl der Versuchstiere | mg OG/100 g TG $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrolle für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | | 40 | 106,4 ± 1,5 | |
| 50 µg FSH | | 40 | 133,4 ± 2,0 | |
| 100 µg FSH | | 40 | 168,9 ± 3,6 | |
| 1 mg DOPA + 0,1 µg E 3a | 30 | 5 | 124,7 ± 8,2 | + |
| " | 60 | 5 | 119,4 ± 2,66 | + |
| " | 90 | 5 | 135,6 ± 4,38 | + |
| " | 120 | 5 | 132,5 ± 3,04 | + |
| " | 180 | 5 | 133,4 ± 3,62 | + |
| " | 240 | 5 | 137,7 ± 3,7 | + |

Versuchsgruppe 5: FSH-Gehalt des Hypophysenvorderlappens nach Injektion von 1 mg L-DOPA und Zweitinjektion von 0, 1 µg der Fraktion E 3a in verschiedenen Zeitabständen von der Erstinjektion.

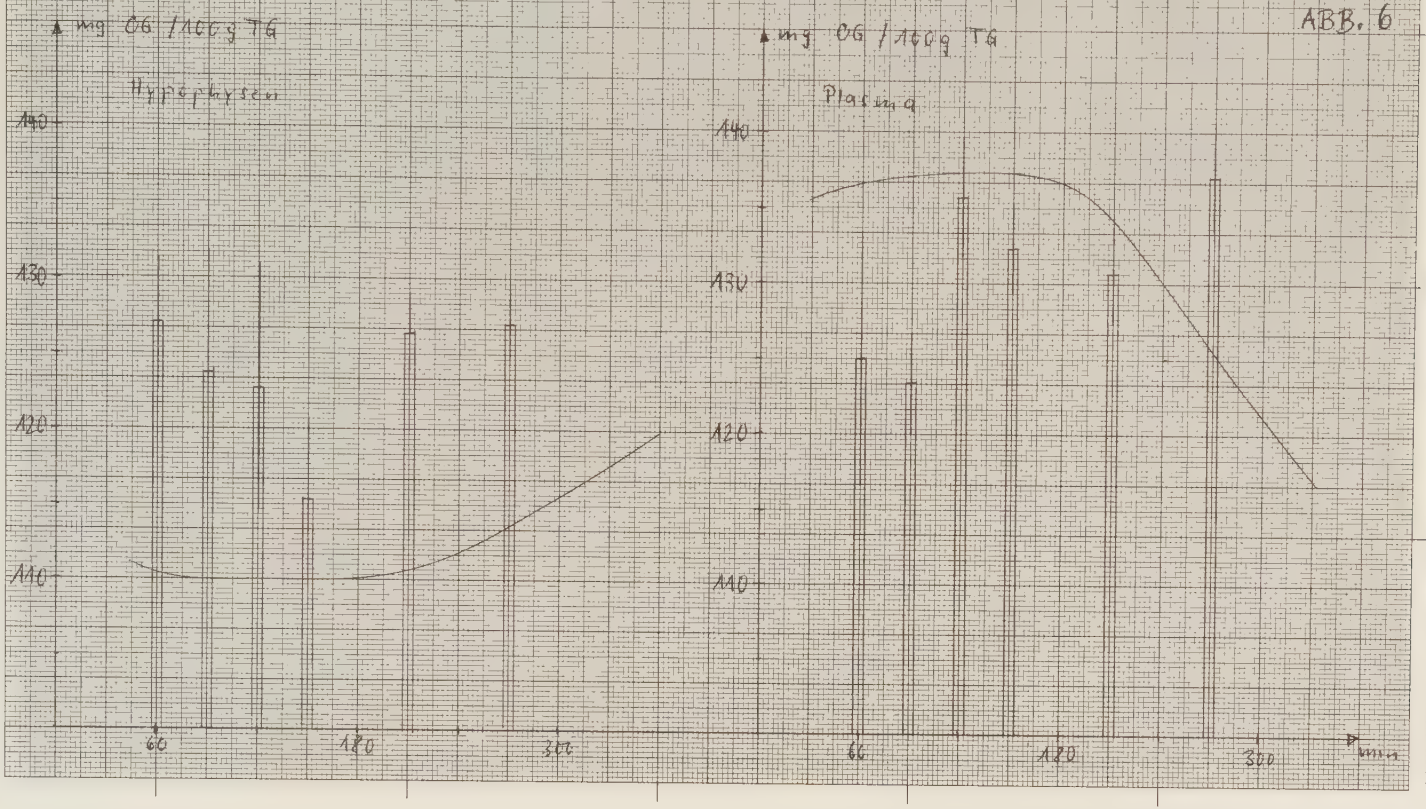
Es zeigte sich, daß bei dieser Versuchsanordnung die FSH-Werte im HVL durchweg höher lagen als nach alleiniger Applikation von L-DOPA. Die Signifikanz wurde als signifikante Erniedrigung gegenüber den Kontrollhypophysen ($p < 0,01$) berechnet. Nur ein Wert, nämlich bei Zweitinjektion der Fraktion E 3a 120 min nach L-DOPA, war gegenüber den Kontrollhypophysen signifikant erniedrigt. Graphische Darstellung s. Abb. 6.

FSH-Aktivität im HVL nach Injektion von 1 mg DOPA und 0, 1 µg der Fraktion E 3a in verschiedenen Zeitabständen (Tab. 6).

| Dosis | Zweitinj. nach min | Anzahl der Versuchstiere | mg OG/100 g TG $\pm s_{\bar{x}}$ | Signifikanz gegen Kontrollhypophysen für $p < 0,01$ |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | | 40 | 106, 4 ± 1, 5 | |
| 50 µg FSH | | 40 | 133, 4 ± 2, 0 | |
| 100 µg FSH | | 40 | 168, 9 ± 3, 6 | |
| Kontrollhypo. | | 20 | 138, 3 ± 2, 6 | |
| 1 mg DOPA + 0, 1 µg E 3a | 30 | 5 | 126, 8 ± 4, 38 | - |
| " | 60 | 5 | 123, 5 ± 7, 32 | - |
| " | 90 | 5 | 122, 6 ± 8, 42 | - |
| " | 120 | 5 | 115, 3 ± 4, 32 | + |
| " | 180 | 5 | 126, 2 ± 2, 81 | - |
| " | 240 | 5 | 127, 0 ± 2, 28 | - |

Kinetik der ESH-Aktivität nach 4 mg L-DOPA und Zweitinjektion von 0,1 µg FRF zu verschiedenen Zeitpunkten. Zum Vergleich zeigt die durchgezogene Kurve die Verhältnisse nach alleiniger Applikation von L-DOPA.

ABB. 6




MADE IN GERMANY

A4 210 x 297 mm

Versuchsgruppe 6: Kinetik des LH-Spiegels im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA

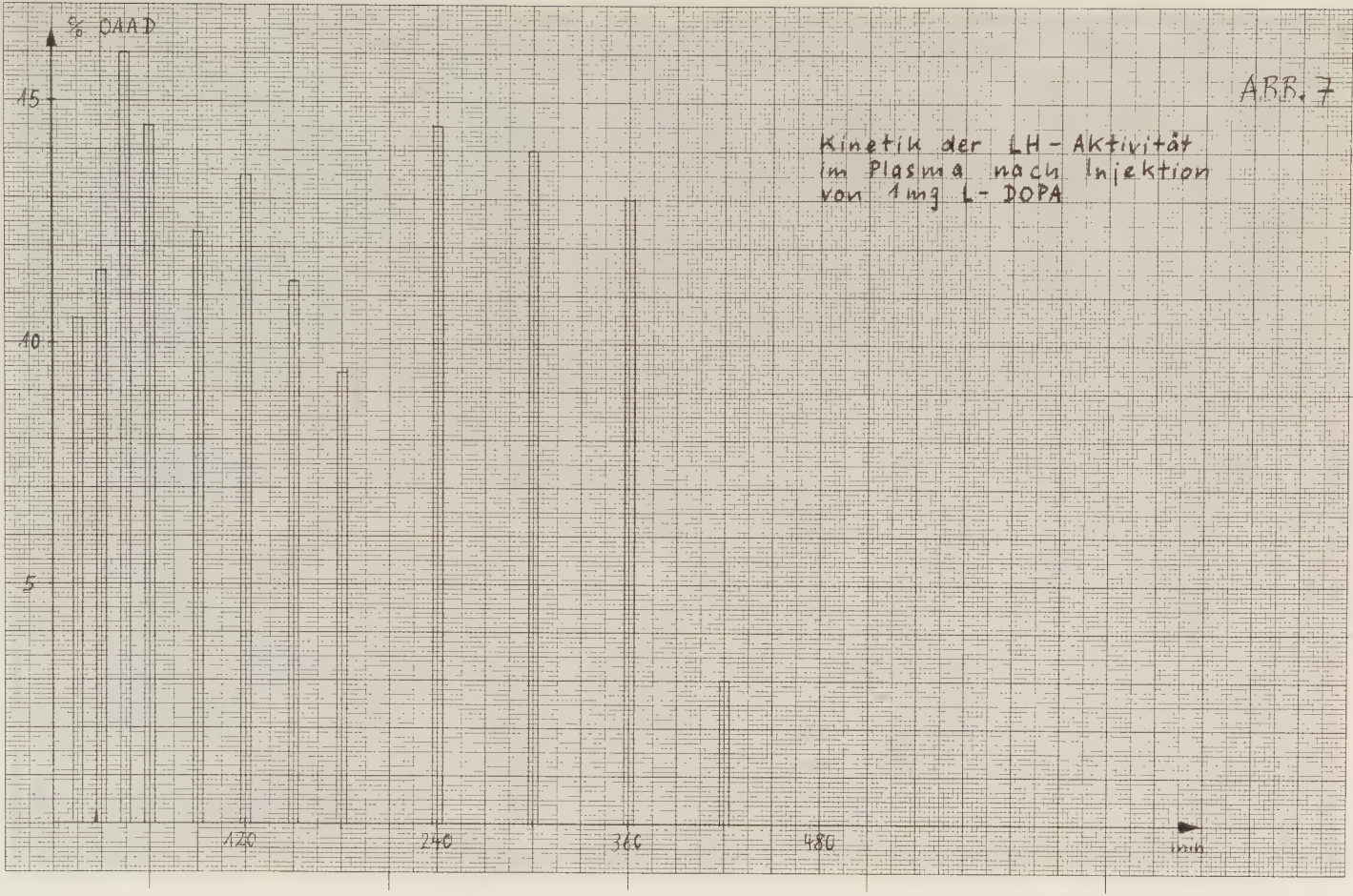
Die LH-Aktivität im Plasma steigt zunächst schnell an und erreicht ihren Maximalwert nach 45 min. Sie fällt dann bis zu ihrem Minimum bei 180 min ab, geht anschließend wieder in einen neuen Anstieg über, hat bei 240 min ein zweites Maximum und fällt bis 360 min kontinuierlich ab. Der endgültige Abstieg vollzieht sich sehr rasch innerhalb des Zeitraumes von 360 bis 420 min. (Tab. 7 u. Abb. 7)

Tab. 7: Kinetik des LH-Spiegels im Plasma nach Injektion von 1 mg L-DOPA

| | Zeit in min | Ascorbinsäureverarmung des Ovars in % (OAAD) |
|---|---|---|
| 10 µg LH | - | 17 |
| 5 µg LH | - | 16 |
| 1 mg DOPA | 15 | 10,5 |
| " | 30 | 11,5 |
| " | 45 | 16,0 |
| " | 60 | 14,5 |
| " | 90 | 12,3 |
| " | 120 | 13,5 |
| " | 150 | 11,3 |
| " | 180 | 9,4 |
| " | 240 | 14,5 |
| " | 300 | 14,0 |
| " | 360 | 13,0 |
| " | 420 | 3,0 |

ABB. 7

Kinetik der LH - Aktivität
im Plasma nach Injektion
von 1mg L - DOPA




MADE IN GERMANY
A 4 210 x 297 mm

# F) DISKUSSION

## I. Die Wirkung von L-DOPA auf die FSH-Freisetzung

Wie aus Abbildung und Tabelle 1 hervorgeht, hat L-DOPA einen langanhaltenden, stimulierenden Effekt auf die FSH-Ausschüttung der Hypophyse. Der FSH-Spiegel im Plasma hält sich nach einem raschen Anstieg etwa 210 min auf einem nahezu konstanten Niveau, bevor er in einer sanft abfallenden Linie wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt. Die Zeit des Abfalls nimmt nochmals etwa 210 min in Anspruch.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus läßt sich nicht durch einfache Diskussion zweier Alternativen beantworten, denn die komplexe Struktur des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems erfordert die Auseinandersetzung mit mehreren Hypothesen, die jeweils einen mehr oder weniger hohen Wahrscheinlichkeitsgrad besitzen.

a) Zum einen wäre eine unspezifische Erregung der Rezeptoren in der Eminentia mediana durch L-DOPA oder seine Metaboliten denkbar. Diese Möglichkeit ist jedoch recht unwahrscheinlich, da eben diese Rezeptoren durch Gabe von hohen Dosen Östrogen und Progesteron vor dem Versuch blockiert worden waren.

b) Da L-DOPA intrazerebral sehr rasch unter anderem in Dopamin umgewandelt wird, könnte es nach seiner Metabolisierung in Dopamin an dem oben beschriebenen dopaminergen System (SCHNEIDER u. McCANN, 1970) angreifen, das die den Releasing Faktor produzierenden Zellen mit dem Speicherungsort in der Eminentia mediana verbindet und dort eine Freisetzung des FRF veranlassen. Diese Möglichkeit erscheint zunächst recht einleuchtend, da hierbei eine Nachahmung des wahrscheinlichen physiologischen Weges beschritten wird. SCHNEIDER (1971) erhielt bei

einer ähnlichen Versuchsanordnung wie der unsrigen (kastrierte, Östrogen-Progesteron-blockierte weibliche Ratten) auf Injektion von 5 - 20 mg L-DOPA eine Dosisabhängigkeit des Plasmaspiegels von FSH und LH und schloß auf einen dopaminergen Übertragungsmechanismus. Der länger anhaltende Effekt als nach Einzelinjektionen der Fraktion E 3a (eines Extraktes aus menschlichem Hypothalamusgewebe, der in hochgereinigter Form FRF und LRF enthält; HELLER 1971) wäre dann durch Summation der Einzeleffekte zu erklären, FRF müßte kontinuierlich in das Portalgefäßsystem abgegeben werden und am HVL durch eine Dauerwirkung in Form einer langanhaltenden FSH-Freisetzung den oben beschriebenen Verlauf des Plasma-FSH-Spiegels hervorrufen. Demgegenüber steht jedoch die Tatsache, daß durch wiederholte Injektionen der Fraktion E 3a durchaus keine kontinuierliche FSH-Freisetzung erreicht werden kann (HELLER 1971). Vielmehr bewirkte eine auf dem Höhepunkt (nach 30 min) der Erstinjektion vorgenommene Zweitinjektion eine Hemmung der FSH-Inkretion. Erst weitere 60 min später konnte der HVL durch eine Zweitinjektion zu einer neuerlichen FSH-Ausschüttung angeregt werden. Die Refraktärzeit des HVL nach dem physiologischen Reiz zur FSH-Ausschüttung beträgt demnach 90 min. Diese Ergebnisse wurden auch von SCHNEIDER bei Versuchen mit synthetischem LRF bestätigt (1971). Hieraus kann also geschlossen werden, daß durch kontinuierliche FRF-Abgabe aus der Eminentia mediana kein derartig gleichförmiger, plateauartiger FSH-Spiegel entsteht. Demzufolge ist auch dieser hypothetische Wirkungsmechanismus von L-DOPA für die FSH-Freisetzung über Dopamin und den FRF unserer Meinung nach nicht sehr wahrscheinlich.

c) Schließlich könnte L-DOPA selbst oder einer seiner Metaboliten (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Orthomethyldopa) direkt am HVL angreifen und dort einen langanhaltenden, unspezifischen FSH-Release verursachen. SCHNEIDER et al. hatten 1969 und 1970 in in-vitro-Versuchen unter anderem festgestellt, daß Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin nicht in der Lage sind, FSH und LH direkt aus dem HVL freizusetzen. Demnach wäre beim FSH-Release eine direkte Wirkung von

L-DOPA bzw. Orthomethyldopa auf den HVL anzunehmen. Eine endgültige Klärung wird jedoch wahrscheinlich erst nach zusätzlichen Untersuchungen möglich sein, in denen L-DOPA zusammen mit einem DOPA-Decarboxylasehemmer bzw. einem Orthomethyltransferasehemmer appliziert wird und so die Abbauwege von L-DOPA und die Entstehung seiner Metaboliten blockiert werden. MAIER (Vorbereitung) untersuchte die FSH-Aktivität in Plasma und Hypophysen nach Injektion von 1000 µg Orthomethyldopa (Versuchsanordnung identisch mit derjenigen der vorliegenden Arbeit). Es resultierte im Plasma ein gegenüber der Injektion von L-DOPA verlangsamter Anstieg der FSH-Aktivität mit einem Maximum nach 60 min (133 mg OG/100 g TG) mit anschließendem Übergang in ein Plateau von etwa 125 mg OG/100 g TG. Die FSH-Aktivität im HVL verhielt sich nahezu spiegelbildlich. Für die Annahme, daß nach Injektion von L-DOPA der FSH-Release durch eben dieses und nicht durch Orthomethyldopa verursacht wird, spricht außer dem veränderten Kurvenverlauf noch die Tatsache, daß nach Untersuchungen von PLETSCHER et al. (1967, 1970) radioaktiv markiertes L-DOPA intrazerebral schon kurze Zeit nach Injektion sein Maximum erreicht, während Orthomethyldopa langsamer zunimmt und auch eine sehr lange Verweildauer im Gehirn hat. Für den Abfall des FSH-Spiegels im Plasma ist nun mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit die abklingende Wirkung des Releaseauslösenden Agens verantwortlich und nicht etwa die Erschöpfung der FSH-produzierenden Zellen im HVL, wie im folgenden durch das Verhalten des FSH-Gehaltes der Hypophyse belegt werden kann. Dieser zeigt nämlich einen spiegelbildlichen Verlauf zur FSH-Aktivität des Plasmas nach Injektion von L-DOPA. Kurze Zeit nach Injektion fällt der FSH-Gehalt des HVL nahezu auf das Niveau der NaCl-Kontrolle ab und verbleibt während des Plasmaplateaus etwa auf dieser Höhe. Kurze Zeit nach Beginn des Abfalls der FSH-Aktivität im Plasma kommt es im HVL zu einem Anstieg des FSH-Gehaltes, innerhalb von 360 min waren die hypophysären Speicher nahezu wieder aufgefüllt. Wenn nun, wie oben dargelegt, die FSH-Inkretion nach Injektion von L-DOPA nicht über den FRF erfolgt, jedoch gleichzeitig eine FSH-Synthese im HVL stattfindet, so ist

daraus zu folgern, daß der FRF nicht unbedingt zur Synthese erforderlich ist.

Allerdings muß festgehalten werden, daß der ebenfalls in dieser Versuchsreihe getestete FSH-Gehalt der Hypophyse nach Injektion der Fraktion E 3a (s. Tab. 3 und Abb. 4) gewisse Kennzeichen zeigt, die auch auf eine spezifische Beeinflussung der FSH-Synthese durch den FRF schließen lassen. So war nämlich der FSH-Gehalt des HVL auch auf dem Maximum des Plasmawirkspiegels (nach 30 min) deutlich oberhalb des Kontrollniveaus. Nach Injektion von L-DOPA war der Hypophysenvorderlappen zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend entspeichert, bzw. hielten sich Synthese und Ausschüttung die Waage, obwohl die Plasmaspiegel von FSH nach DOPA-Injektion nicht annähernd so hoch waren wie nach Injektion der Fraktion E 3a. Außerdem ging die Wiederauffüllung der hypophysären Speicher nach Applikation von E 3a weitaus rascher vonstatten.

Es hat nach diesen Ergebnissen also den Anschein, als unterliege die FSH-Synthese im Hypophysenvorderlappen einer zweifachen Steuerung: einer indirekten durch Entleerung sowie einer direkten durch den FRF. Es ist allerdings wahrscheinlich, daß unter physiologischen Bedingungen der direkte Weg wohl mehr zum Tragen kommt.

Um weitere Aufschlüsse über die Reaktionsweise des Gonadotropin-Releasing-Systems zu erhalten, wurden Versuche durchgeführt, bei denen zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion von L-DOPA eine Zweitinjektion der Fraktion E 3a vorgenommen wurde. Jeweils 30 min nach der Zweitinjektion wurden die Tiere entblutet, da zu diesem Zeitpunkt das Wirkungsmaximum der Fraktion E 3a erreicht wird (HELLER, 1971). Ergebnisse s. Tab. 5 und 6, Abb. 5).

Wurde die Fraktion E 3a nachinjiziert, solange die durch L-DOPA hervorgerufene FSH-Aktivität im Plasma auf ihrer maximalen Höhe war, ergab sich eine Depression des FSH-Spiegels von unterschiedlicher Intensität. Sobald jedoch die durch L-DOPA induzierte Plasma-FSH-Aktivität im Abnehmen begriffen war, konnte durch zusätzliche Injektion der Fraktion E 3a eine Erhöhung des Plasma-FSH Spiegels erreicht werden. Im Hypophysen-

vorderlappen war der FSH-Gehalt durchweg deutlich höher als nach alleiniger Injektion von L-DOPA.

Diese eben geschilderten Auswirkungen einer zusätzlichen Injektion der Fraktion E 3a sind nur schwer zu interpretieren. Nach den obigen Ausführungen kann davon ausgegangen werden, daß es sich hierbei wahrscheinlich um zwei verschiedene Systeme handelt, die am HVL angreifen. Zum einen ist es L-DOPA, zum andern das physiologische "FRF-System". Für sich allein hat jedes System eine fördernde Wirkung auf die FSH-Ausschüttung. Wirken nun aber L-DOPA und der FRF gleichzeitig auf den HVL ein, so scheint es bezüglich der Ausschüttung zu einer Interferenz der beiden Agentien zu kommen. Möglicherweise ist der Grund für die verminderte Ausschüttung von FSH auch darin zu suchen, daß die Zweitinjektion innerhalb der Refraktärzeit des Hypophysenvorderlappens vorgenommen wurde. Der Effekt ist allerdings in gleicher Stärke nicht über die gesamte Vollwirkdauer von L-DOPA nachzuweisen, sondern nur bei Nachinjektion nach 30 bzw. 60 min deutlich ausgeprägt. Die zusätzliche FSH-Freisetzung bei Zweitinjektion der Fraktion E 3a bei abklingender Wirkung von L-DOPA ist unseres Erachtens dadurch zu erklären, daß zu diesem Zeitpunkt eine Interferenz der beiden Systeme nicht mehr stattgefunden hat und deshalb die FSH-freisetzende Wirkung des FRF unbehindert von L-DOPA zum Tragen kam.

Weitere Probleme bei dieser Versuchsanordnung wirft das Verhalten des FSH-Gehaltes im HVL auf:

Die hohen Anfangswerte lassen sich zwanglos damit erklären, daß aus dem HVL weniger FSH ausgeschüttet wurde. Jedoch war auch in späteren Stadien - als die Ausschüttungshemmung nur noch gering war - der FSH-Gehalt des HVL weit oberhalb des Niveaus, das nach alleiniger Applikation von L-DOPA gefunden wurde.

Es spricht also einiges dafür, daß der FRF auch bei schon vorbestehender DOPA-Wirkung eine Synthesesteigerung von FSH im HVL zu bewirken vermag (Abb. 5).

Die Auswirkungen einer Nachinjektion von FRF auf den FSH-Spiegel im Plasma und Hypophyse könnten also folgendermaßen gedeutet werden:

- Bei der FSH-Ausschüttung haben L-DOPA und der FRF möglicherweise einen gemeinsamen Angriffspunkt, z.B. Depolarisation der Zellmembranen von FSH-produzierenden Zellen im HVL. Wirken sie beide zugleich auf diese ein, so hemmen sie sich gegenseitig, der FSH-Release nimmt ab.
- auf die FSH-Synthese wirkt L-DOPA vorwiegend indirekt über Entleerung, der FRF hat wahrscheinlich einen direkt produktionsstimulierenden Effekt. Letzteres wird durch Untersuchungen von WATANABE et al. (1968) unterstützt, die durch Zugabe von Proteinsyntheseinhibitoren die FSH-synthetisierende Wirkung des FRF auf den HVL blockieren konnten. Es wäre also durchaus denkbar, daß sich L-DOPA und der FRF bei der Synthese infolge ihrer verschiedenen Wirkungsweisen nicht gegenseitig hemmen, sondern beide auf verschiedene Art die Gonadotropin-Synthese fördern.

Da aber der Wirkungsmechanismus der Gonadotropin-RF am HVL teilweise noch unbekannt, bzw. für LRF und FRF nicht identisch ist (CRIGHTON et al., 1968; WATANABE et al., 1968), müssen sich obige Erörterungen auch mehr oder weniger darauf beschränken, das nach bisherigen Erfahrungen Wahrscheinliche darzulegen.

## II. Die Wirkung von L-DOPA auf die LH-Freisetzung

Die LH-Aktivitätskurve im Plasma (s. Abb. u. Tab.) zeigt einen im Gegensatz zur FSH-Aktivitätskurve anderen Verlauf. Sie hat zwei Maxima bei 45 und 240 min, dazwischen liegt ein Minimum bei 180 min. Auch hier stellt sich wieder die Frage nach dem Wirkungsmechanismus, wobei im Prinzip dieselben Möglichkeiten in Frage kommen wie beim FSH-Release.

a) Geht man von einem hypophysären Angriffspunkt aus, so gibt es für den zweigipfligen Verlauf eigentlich nur eine einleuchtende Erklärung. Da es nicht sehr wahrscheinlich ist, daß L-DOPA per se die LH-produ-

zierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens zu einer rhythmischen Ausschüttung anregt, müßte die Synthese des LH schubweise veraufen. Dies würde bedeuten, daß die LH-Produktion nicht sofort nach Releasebeginn anläuft, sondern erst dann, wenn der LH-Gehalt der Zelle unter ein bestimmtes Niveau abgesunken ist. Die dann allerdings sehr rasch vonstatten gehende Synthese würde über die weiterhin gleichzeitig ablaufende Ausschüttung des produzierten LH zu einem Wiederanstieg des Plasmaspiegels führen.
Daß bezüglich des LH die Entleerung der hypophysären Speicher tatsächlich den adäquaten physiologischen Reiz für eine Neusynthese darstellt, wird auch durch Untersuchungen von CRIGHTON et al. (1968) unterstützt, die durch die Proteinsyntheseinhibitoren Puromycin und Aktinomycin die Wirkung des LRF auf den HVL nicht beeinflussen konnten.

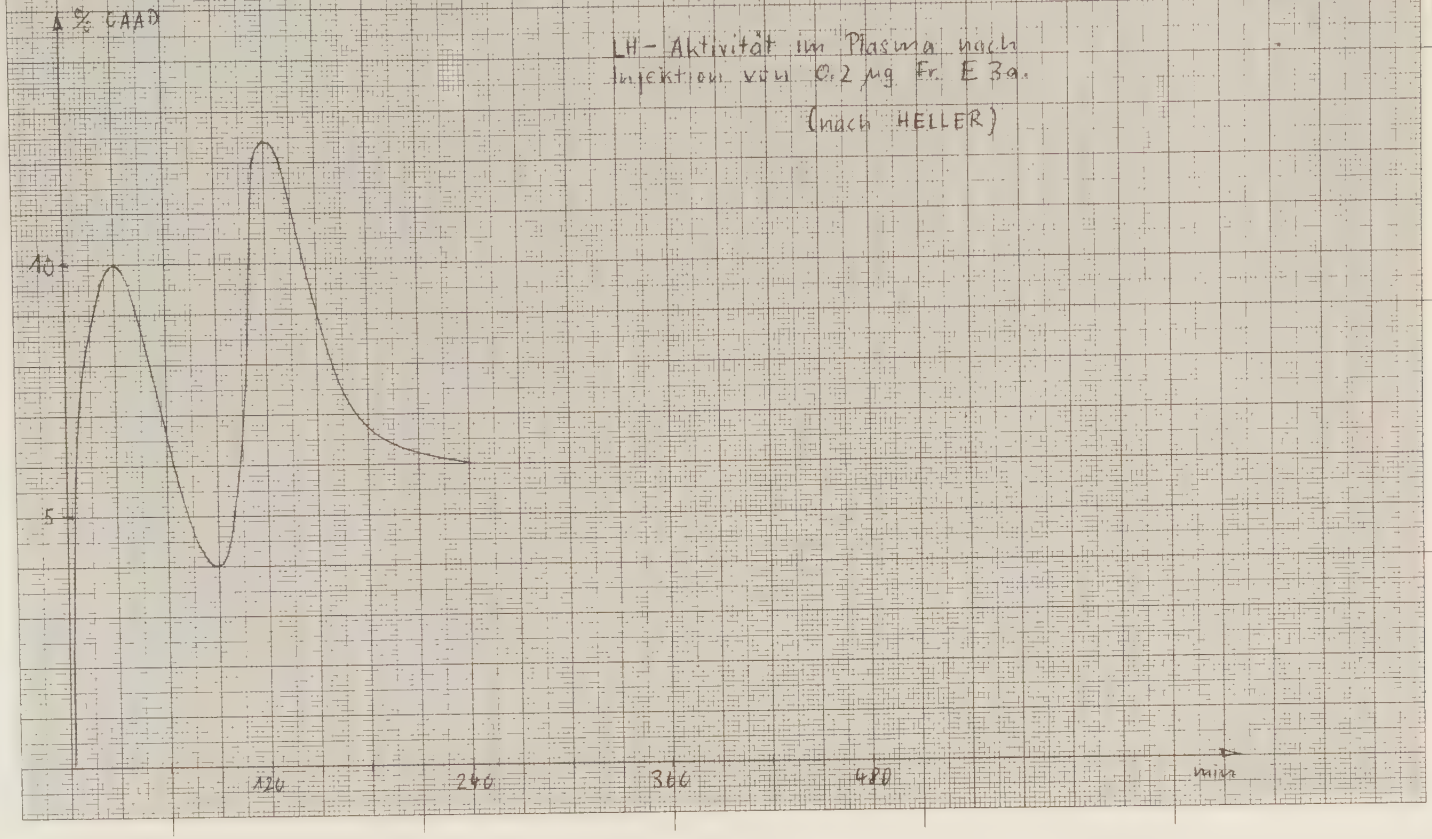
b) Nimmt man einen hypothalamischen Angriffspunkt an, so kommt man auf die Hypothese von SCHNEIDER zurück, wonach L-DOPA nach Umwandlung in DOPAMIN die Freisetzung des LRF in den Portalkreislauf und damit die LH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt. Für den schubweisen Verlauf der LH-Ausschüttung gibt es dann zwei Erklärungsmöglichkeiten: zum einen müßte natürlich der obige Mechanismus (Synthesebeginn erst nach Abfall des intrazellulären LH unter ein bestimmtes Niveau) auch hier Gültigkeit haben. Zum andern wäre es denkbar, daß der LRF erst nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit nach Beginn der LH-Ausschüttung die LH-Synthese stimuliert. Dann wird durch die Ausschüttung des neusynthetisierten LH der zweite Anstieg der LH-Aktivität im Plasma verursacht. Auch HELLER fand nach Injektion der Fraktion E 3a eine doppelgipflige LH-Aktivitätskurve im Plasma.

Obwohl die zweite Möglichkeit (hypothalamischer Angriffspunkt) auch hier sehr einleuchtend erscheint, ist doch zu bedenken, daß sie noch relativ ungesichert ist und weiterer Untermauerung bedarf. In Anbetracht dessen scheint auch bei der LH-Ausschüttung durch L-DOPA die Annahme eines hypophysären Angriffspunktes gerechtfertigt. Insbesondere die Tatsache,

ABB. 8

LH-Aktivität im Plasma nach Injektion von 0,2 µg Fr. E 3a.

(nach HELLER)




MADE IN GERMANY
A 4 210 x 297 mm

daß auch bei der FSH-Freisetzung ein derartiger Mechanismus unseres Erachtens wahrscheinlich gemacht werden konnte, scheint dies weiter zu unterstützen.

## G) ZUSAMMENFASSUNG

An Wistar-Ratten wurde die Gonadotropin-freisetzende Potenz der Aminosäure L-DOPA überprüft. Nach Zykluskontrolle, Ovariektomie und Blokkade des Hypothalamus mit Östrogen und Progesteron wurde den Tieren 1 mg L-DOPA in phys. NaCl gelöst zusammen mit 200 E Heparin in die Schwanzvene injiziert und dann im Plasma und der Hypophyse der Gonadotropingehalt und dessen zeitlicher Verlauf untersucht.

Bei der Untersuchung der FSH-Freisetzung durch L-DOPA ergab sich bereits 15 min nach der Injektion eine maximale FSH-Freisetzung ins Plasma, die etwa 210 min anhielt, dann in einen sanften Abfall überging und nach ca. 10 h wieder den Kontrollwert erreichte. Der FSH-Gehalt des HVL war nahezu spiegelbildlich.

Die gleichmäßig hohen Plasmaspiegel sowie das sofortige Ansteigen des FSH-Gehaltes im HVL nach Beginn des Abfalls von FSH im Plasma lassen darauf schließen, daß während der ganzen Zeit im Hypophysenvorderlappen bereits eine FSH-Synthese ablief. Bezüglich des Wirkungsmechanismus von L-DOPA auf die FSH-Freisetzung konnte eine direkte Aktion am HVL wahrscheinlich gemacht werden. Der vermutliche physiologische Weg der FSH-Freisetzung über dopaminerge Neuren zur Eminentia mediana und FRF-Freisetzung in den Portalkreislauf von dort kommt unseres Erachtens in dieser Versuchsanordnung nicht zum Tragen, da durch wiederholte Injektionen von FRF kein gleichmäßiges Plateau von FSH im Plasma erzielt werden kann, sondern im Gegenteil eine Hemmung des FSH-Release bei Abständen von weniger als 60 min zwischen den einzelnen Injektionen resultiert.

Weiterhin wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion von L-DOPA FRF nachinjiziert. Hier ergab sich ein Abfall des Plasma-FSH,

solange die DOPA-Injektion voll wirksam war. Lediglich bei nachlassender FSH-Freisetzung durch L-DOPA konnte eine Zweitinjektion von FRF einen zusätzlichen Release bewirken. Die FSH-Werte in der Hypophyse waren durchweg höher als nach alleiniger Applikation von L-DOPA.

Hieraus wurden folgende Schlüsse gezogen:

1. Beim FSH-Release wirken L-DOPA und der FRF derart auf den HVL ein, daß es bei Applikation beider Stoffe in kurzen Zeitabständen zu einer Interaktion der beiden Systeme und damit zu einer verminderten Ausschüttung kommt.
2. Bei der FSH-Synthese wirkt L-DOPA indirekt über Entleerung des HVL, FRF wirkt möglicherweise direkt produktionsfördernd. Es kommt hierbei deshalb zu keiner gegenseitigen Behinderung der Systeme, sondern sie entfalten eine additive Wirkung: die FSH-Produktion wird beschleunigt.

Bei der Untersuchung der LH-Freisetzung durch L-DOPA ergab sich im Plasma eine zweigipflige Kurve mit zwei Maxima bei 45 und 240 min. Es besteht eine deutliche Ähnlichkeit mit der LH-Kurve, die nach Injektion von LRF resultierte. Für diesen Verlauf wurden folgende Möglichkeiten diskutiert:

1. Die LH-Produktion im HVL beginnt erst nach Abfall des LH-Spiegels unter ein bestimmtes Limit. Hierbei wäre außer dem direkten Angriffspunkt von L-DOPA am HVL eine Freisetzung von LRF in den Portalkreislauf durch Dopamin denkbar.
2. Geht man von einer LH-Freisetzung durch den LRF aus, wäre eine direkte Stimulation der LH-Synthese durch den LRF denkbar, die dann erst nach einer gewissen Latenzzeit beginnen würde.

## H) LITERATURVERZEICHNIS


ASCHNER, B.
Über Folgeerscheinungen nach Exstirpation der Hypophyse.
39. Vers. Dtsch. Ges. f. Chir.
Berlin 1910

AXELROD, J.
O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo.
Science 126, 400 (1957)

BARRACLOUGH, CH.A. und R.A. GORSKI
Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat.
Endocrinology 68, 68 (1961)

BARTHOLINI, G. und A.PLETSCHER
On the origin of homovanillic acid in the cerebral spinal flud.
Experientia (Basel) 22, 609 (1966)

BARTHOLINI, G. und A. PLETSCHER
Cerebral accumulation and metabolism of 14-C-DOPA after selective inhibition of peripheral decarboxylase.
J. Pharmakol. Exp. Ther. 161, 14 (1968)

BEN DAVID, M., S. DIKSTEIN und F.G. SULMAN
Effect of different steroids on prolactin secretion in pituitary-hypothalamus organ co-culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 117, 511 (1964)

BERNHEIMER, H. and O. HORNYKIEWICZ
Herabgesetzte Konzentration der Homovanillinsäure im Gehirn von parkinsonkranken Menschen als Ausdruck der Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels.
Klin. Wschr. 43, 711 (1965)

BLASCHKO, H.
The specific action of L-DOPA-decarboxylase.
J. Physiol., London, 96, 50 P. (1939)

BLASCHKO, H.
The activity of L-DOPA-decarboxylase.
J. Physiol., London, 101, 337 (1942)

BLASCHKO, H., D. RICHTER and H. SCHLOSSMANN — Oxydation of adrenalin and other amins. Biochem. J. 31, 2187 (1937)

BLEULER, M. und W. STOLL — Clinical use of reserpine in psychiatry: Comparision with chlorpromazine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 61, 167 (1955)

BLOBEL, R. und H.D. SCHLUMBERGER — Über die zentrale Steuerung der weiblichen Gonadenfunktion Med. Welt 18, 3132 (1967)

BLOBEL, R., H.D. SCHLUMBERGER und S. HELLER — Proof of FSH-releasing activity in human hypothalamus. Act. endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 103 (1967b)

CALLANTINE, M.R., R.R. HUMPHREY and B.L. NESSET — LH-release by β-estradiol in the rat. Endocrinology 79, 455 (1966)

CARES, R.M. and C. BUCKMANN — Comparative review of the structure and side effects of newer psychotropic agents. Dis. nerv. Syst. 24, Suppl. 4, 92 (1963)

CARLSSON, A. — The occurence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev. 11, 490 (1959)

COURRIER, R., R. GUILLEMIN, M. JUTISZ, E. SAKIZ u. P. ASCHHEIM — Présence dans un extrait d'hypothalamus d'une substance qui stimule la sécretion de l'hormone antéhypophysaire de lutéinisation (LH) C.R. Acad. Sci. (Paris) 253, 922 (1961)

COURRIER, R., A. COLONGE, E. SAKIZ, R. GUILLEMIN et M. JUTISZ — Présence dans un extrait saline d'hypothalamus d'une activité folliculostimulante de type FSH. C.R. Acad. Sci. (Paris) 257, 1206 (1963)

CRIGHTON, D.B. WATANABE, S., P.S. DHARIWAL and S.M. McCANN — Failor of inhibitors of protein synthesis to affect the LH-releasing action of hypothalamic extracts in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 537 (1968)

CUSHING, H. — The functions of the pituitary body. Am J. Med. Sc. Philadelphia 473 (1910)

DAHLSTRÖM, A. und FUXE, K. — Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of the brain stem. Act. physiol. scand., Suppl. 232, 62 (1964)

DAVID, M.A.
F. FRASCHINI and
L. MARTINI
Control of LH-secretion: Role of a "short" feedback mechanism.
Endocrinology 78, 55 (1966)

DESCLIN, L.
J. FLAMENT-DURAND und
W. GEPTS
Transplantation of the ovary to the spleen in rats with persistent estrus, resulting from hypothalamic lesions.
Endocrinology 70, 429 (1962)

DÖCKE, F. und
G. DÖRNER
The mechanism of the induction of ovulation by estrogens.
J. Endocr. 33, 491 (1965)

DOMINO, R.F.
Human pharmacology of tranquilizing drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 3, 599 (1962)

EHRINGER, H. und
O. HORNYKLIEWICZ
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Krankheiten des extrapyramidalen Systems.
Klin. Wschr. 38, 1236 (1960)

EVERETT, J.W. and
D.L. QUINN
Differential Hypothalamic mechanism inciting ovulation and pseudopregnancy in the rat.
Endocrinology 78, 141 (1966)

FICHERA, J.S.
Sur L'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration.
Arch. Ital. de biol. 1, 43 (1917)

FLAMENT-DURAND, J. und
L. DESCLIN
Observations concerning the hypothalamic control of pituitary luteotrophin secretion in the rat.
Endocrinology 75, 22 (1964)

FLERKO, B. und
V. BARDOS
Absence of compensatory ovarian hypertrophy in rats with anterior hypothalamic lesions.
Act. endocr. (Kbh) 36, 180 (1961)

FLERKO, B. and
V. BARDOS
Prolongation of dioestrus in rats with diencephalic and mesencephalic lesions.
Exp. Brain. Res. (Berl.) 1, 299 (1966)

FRASCHINI, F.,
M. MOTTA and
L. MARTINI
A short feedback mechanism controlling FSH-secretion
Experientia 24, 270 (1968)

FUXE, K.
T. HOKFELT and
O. NILSON
Activity changes in the tubero-infundibular dopamine neurons of the rat during various states of the reproductive cycle.
Life Sci. 6, 2057 (1967)

GEY, K.F. und A. PLETSCHER
Distribution and metabolism of DL-3,4-dihydroxy(2-14C) phenylalanine in rat tissues.
Biochem. J. 92, 300 (1964)

HALASZ, B. L. PUPP and S. UHLARIC
Hypophyseotrophic area in the Hypothalamus.
Endocrinology 25, 147 (1962)

HARRIS, G.W.
The induction of ovulation in the rabbit by electrical stimulation of the hypothalamus-hypophyseal mechanism.
Proc. Roy. Soc. B. 122, 374 (1937)

HELLER, S.
Nachweis und biologische Charakterisierung von menschlichen Gonadotropin-Releasing-Aktivitäten.
Habilitationsschrift, Univ.-Frauenklinik Tübingen 1971

HIROI, M.
Eyerimental studies on the relationship between the sexual centre and sex Hormones in the rabbit. II. Changes and variations of urinary excretion of sex hormones following stimulation and destruction of the hyopthalamus in rabbits.
Acta Med. Biol. (Niigata) 11, 131 (1965a)

HOHLWEG, W.
Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon.
Klin. Wschr. 13, 92 (1934)

HOHLWEG, W. und K. JUNKMANN
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 11, 321 (1932)

HOHLWEG, W. und A. CHANARRO
Über die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons durch Beeinflussung der luteogenen Hypophysenvorderlappensekretion.
Klin. Wschr. 14, 196 (1937)

HOLTZ, P., R. HEISE und K. LÜDKE
Fermentationsabbau von L-Dioxyphenylalamin (DOPA) durch die Niere.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 191, 87 (1938)

HOLTZ, Pl, K. CREDNER und H. WALTER
Über die Spezifität der Aminosäuredecarboxylasen.
Z. Physiol. Chem., Hoppe Seyler's 262, 111 (1939)

KANEMATSU, S. und C.H. SAWYER — Effects of hypothalamic and hypophyseal estrogen implants on pituitary and plasma LH in ovariectomized rabbits. Endocrinology 75, 579 (1964)

KEIDEL, W.D. — Kurzgef. Lehrbuch der Physiologie; 2. Auflage; Stuttgart, Thieme-Verlag 1970

KLINE, M.S. und A.M. STANLEY — use of reserpine in neuropsychiatric hospital. Ann. N.Y. Acad. Sci. 61, 85 (1955)

KURUMA, I., G. BARTHOLINI und A. PLETSCHER — Distribution and metabolism of L-3-4-0-methyldopa in rats. Brit. J. Pharmacol. (eingereicht)

KURUMA, I., G. BARTHOLINI und A. PLETSCHER — L-DOPA-induced accumulation of 3-0-methyl dopa in brain and heart. Europ. J. Pharmacol. (im Druck)

MAHNERT, A. — Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Tierexperimentelle Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen zwischen Ovarium und dem Hypophysen-vorderlappen. Zbl. Gynäk. 52, 1754 (1928)

MAIER, U. — Diss.-Schrift Univ.-Frauenklinik Tübingen, in Vorbereitung

MARGOLIES, C.H. — Pharmacotherapy in psychiatry: a review Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 698 (1957)

MARTINI, L. FRASCHINI, F. and M. MOTTA — Neural control of the anterior pituitary functions. Recent Progr. Horm. Res. 24, 439 (1968)

MARTINI, L. F. FRASCHINI and M. MOTTA — Hypothalamic mechanism and anterior pituitary functions. In advances in the Biosciences 1. Schering Symposium on Endocrinology Berlin 1967, S. 201 Pergamon Press 1969

MARTINI, L., L. MIRA, A. PECILE and S. SAITO — Neurohypophysical hormones and release of gonadotrophins. J. Endocr. 18, 245 (1959)

Mc CANN, S.M., S. TALEISNIK and H.M. FRIEMAN — LH-releasing activity in hypothalamic extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 432 (1960)

McCANN, S.M. — A hypothalamic luteinizing hormone releasing factor. Amer. J. Physiol. 202, 395 (1962)

McCANN, S.M. and A.P.S. DHARIWAL — Hypothalamic factors which influence gonadotrophin secretion. Trans N.Y. Acad. Sc. 27, 39 (1964a)

McCANN, S.M. and V.D. RAMIREZ — The neuroendocrine regulation of hypophyseal luteinizing hormone secretion. Rec. Progr. in Horm. Res. vol XX, 131, (1964b)

McCANN, S.M. and J.C. PORTER — Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones. Physiol. Rev. 49, 240 (1969)

MITTLER, J.C. and J. MEITES — Effects of hypothalamic extracts and androgen in pituitary FSH-release in vitro. Endocrinology 78, 500 (1966)

NIKITOWITCH-WINER, M. and J.W. EVERETT — Comparative study of luteotropin secretion by hypophyseal autotransplants in the rat. Effects of site and stages of the estrus cycle. Endocrinology 62, 522 (1958)

PARLOW, A.F. — A rapid bioassay for LH and factors stimulating LH secretion. Fed. Proc. 17, 402 (1958)

PARLOW, A.F. — Impartance of differential quantitative bioassay for pituitary gonadotrophins in the rat. Endocrinology 75, 138 (1964)

PLETSCHER, A. und K.F. GEY — Topographical differences in the cerebral metabolism of DL-2-14C-3, 4-Dihydroxyphenylalanine. Experientia (Basel) 18, 512 (1962)

PLETSCHER, A., G. BARTHOLINI und R. TISSOT — Metabolic fate of L-14C-DOPA in cerebral spinal fluid and blood plasma of humans. Brain Res. 4, 106 (1967)

PLETSCHER, A., G. BARTHOLINI K.F. GEY und A. JENNI — Die biochemischen Grundlagen für die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-DOPA Schweiz. med. Wschr. 100, 19 (1970)

PORTIG, J. und M. VOGT — Search for substances released on stimulation of the caudate nucleus in the cat. J. Physiol. (London) 186, 131 P (1966)

POPA, G.T. and U. FIELDING — A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J. of Anat. 65, 88 (1931)

RAMIREZ, V.D. and S.M. McCANN — A highly sensitive test for LH-releasing activity: the ovarectomized, estrogen-progesteron blocked rat. Endocrinology 73, 193 (1963a)

RAMIREZ, V.D., R.M. ABRAMS and S.M. McCANN — Effect of estradiol implants in the hypothalamo-hypophysical region of the rat on the secretion of luteinizing hormone Endocrinology 75, 243 (1964b)

RAMIREZ, V.D. and C.H. SAWYER — Advancement of puberty in thefemale rat by estrogen. Endocrinology 76, 1158 (1965b)

SANO, I., T. GAMO, Y. KAKIMOTO, K. TANIGUCHI, M. TAKESADA and K. NISHINUMA — Distribution of catechol compounds in human brain Biochim. biophys. Acta 32, 586 (1959)

SAWYER, C.H., J.W. EVERETT and J.E. MARKEE — Neural factor in the mechanism by whitch estrogen induces the release of luteinizing hormone in the rat. Endocrinology 44, 218 (1949)

SCHNEIDER, H.P.G. and S.M. McCANN — Possibel role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-Releasing factor Endocrinology 85, 121 (1969)

SCHNEIDER, H.P.G. and S.M. McCANN — Mono- and indolamines and control of LH secretion. Endocrinology 86, 1127 (1970a)

SCHNEIDER, H.P.G. and S.M. McCANN — Release of LH-Releasing factor into the peripheral circulation of hypophysectomized rats by Dopamine and its blockade by estradiol. Endocrinology 87, 249 (1970b)

SCHNEIDER, H.P.G. — Further evidence that Dopamin promotes discharge of FSH and LH. Act. endocr. (Kbh.) Suppl. 152, 3 (1971)

SPANNER, R. — Die Bedeutung der Hypophysenpfortadern für die Blutströmungsmöglichkeiten zwischen Hypophyse und Hypothalamus im Hypophysenkreislauf. Klin. Wschr. 30, 721 (1952)

STEELMAN, S.L. and F.M. POHLEY — Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. Endocrinology 53, 604 (1953)

VAN DE WIELE, R.L., J. BOGUMIL, J. DYRENEURTH, M. FLERIN, R. JEWELEWICZ, M. WARREN, T. RIZKALLAH and G. MIKHAIL — Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. Rec. Progr. in Horm. Res. 26, 63 (1970)

VAN WOERT, M.H. and M.B. BOWERS — The effect of L-DOPA on monoamine metabolites and Parkinson's disease. Ecperientia (Basel), 26, 161 (1970)

WESTMAN, A. and D. JACOBSOHN — Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem Hypophysenstiel. 3. Mitteilung: Über die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons. Acta Obstetr. Scand. 18, 115 (1938)

WATANABE, S., A.P.S. DHARIWAL and S.M. McCANN — Effect of innibitors of protein synthesis on the FSH-releasing action of hypothalamic extracts in vitro. Endocrinology 82, 674 (1968)

Herrn Dozent Dr. S. Heller, auf dessen Anregung hin diese Arbeit entstand, danke ich für wertvolle Ratschläge und das Interesse, das er dem Fortgang der Arbeit entgegenbrachte.

## Lebenslauf

Am 13. 1. 1947 wurde ich, Hermann Friedrich Kümmel, als Sohn des Bürgermeisters Karl Kümmel und seiner Ehefrau Marie, geb. Ahrens in Heiningen, Kreis Göppingen geboren. Nach der Grundschule in Heiningen besuchte ich in Göppingen das Hohenstaufen- und Freihof-Gymnasium, wo ich im Februar 1966 das Abitur ablegte.
Im Sommersemester 1966 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort bestand ich im April 1967 das Vorphysikum und im September 1968 das Physikum. Nach dem Wintersemester 1968/69 schrieb ich mich an der Universität Hamburg ein und studierte dort das zweite und dritte klinische Semester. Im Sommersemester 1970 kehrte ich nach Tübingen zurück und begann mit der vorliegenden Arbeit an der Universitätsfrauenklinik.
Am 11. Februar 1972 beendete ich mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen an der Universität Tübingen. Im April 1972 begann ich die Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Urach und blieb dort bis Ende März 1973. Die Approbation als Arzt wurde mir am 5. Juni 1973 erteilt. Am 1. Juli 1973 wurde ich als Wehrpflichtiger zur Bundeswehr eingezogen, wo ich seither als Stabsarzt meinen Wehrdienst ableiste.

Mein Berufsziel ist der Arzt für Allgemeinmedizin.